

# БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН – ПЕРВЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ

## В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина относятся к наиболее значимым достижениям онкологии нашего времени. Тем не менее примерно в 15–20% случаев имеет место ранний рецидив или рефрактерное течение заболевания. Именно у этой категории больных впервые успешно был применен таргетный препарат брентуксимаб ведотин. Это гуманизированное моноклональное антитело, специфичное к антигену CD30 на поверхности опухолевых клеток, к которому посредством чувствительного к протеазам линкера присоединен цитостатический агент монометилауристатин Е, мощный ингибитор тубулина. В данной статье представлена характеристика антигена CD30 и нового препарата, а также клинические данные, подтверждающие его эффективность, результаты крупных обзоров и научных исследований по использованию брентуксимаба ведотина в монорежиме и в комбинации на разных этапах лечения лимфомы Ходжкина.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, антиген CD30, брентуксимаб ведотин.

**G.S. TUMYAN, Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow  
BRENTUXIMAB VEDOTIN IS THE FIRST TARGET DRUG IN THE TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA**

Progress in the treatment of Hodgkin lymphoma are among the most significant achievements of oncology of our age. Nevertheless, an early relapse or refractory course of the disease account for approximately 15–20% of cases. It was this category of patients, in which the target drug brentuximab vedotin was successfully used for the first time. This is an anti-CD30 (a cell surface antigen) humanized monoclonal antibody conjugated via a protease-cleavable linker to the cytostatic agent monomethyl auristatin E, the potent tubulin inhibitor. This article describes the characteristics of CD30 antigen and a new preparation, as well as clinical data confirming its efficacy, the results of major reviews and research on the use of brentuximab vedotin in mono and combination therapy regimens at the different stages of treatment for Hodgkin lymphoma.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, CD30 antigen, brentuximab vedotin.

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) относятся к наиболее значимым достижениям онкологии нашего времени. Химиотерапия и лучевая терапия, огромное число тщательно проведенных клинических исследований позволили перевести некогда фатальное опухолевое заболевание в раздел потенциально излечимых. Достижения терапии ЛХ вселяют большой оптимизм и веру в возможность эффективного лечения рака в целом, они являются ярким примером успешного применения мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению опухоли. Кроме того, при ЛХ впервые наиболее остро была поднята проблема «цены» успеха. Развитие поздних осложнений химиолучевого лечения (вторые опухоли, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, бесплодие) поставило перед онкологами очень важную задачу: при условии сохранения высокой эффективности противоопухолевой терапии улучшить качество жизни больных.

Одним из путей снижения токсичности является применение таргетной терапии, направленной непосредственно на опухолевые клетки и обладающей меньшим повреждающим действием на нормальные ткани. Такой идеальной терапевтической мишенью при ЛХ явился антиген CD30 [1]. Это активационный антиген лимфоцитов и макрофагов, ранее известный как Ki-1-антиген. Он относится к семейству фактора некроза опухоли (TNF) и экспрессируется на поверхности клеток Березовского – Рид – Штернберга (кБРШ), в то же время в норме экспрес-

сия антигена CD30 ограничена малой долей активированных В-, Т-, NK-клеток, эозинофилов и моноцитов. Данный антиген определяется в разной степени при злокачественных опухолях, преимущественно лимфоидного происхождения. Наибольшая экспрессия CD30 выявляется при ЛХ и анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ), в меньшей степени – при других Т-клеточных (неспецифицированная периферическая Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых, кожная Т-клеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип) и В-клеточных лимфомах (диффузная В-крупноклеточная лимфома). Опухолевые клетки при системном мастоцитозе также могут быть CD30-позитивными. Реже экспрессия антигена CD30 наблюдается при негематологических злокачественных заболеваниях, таких как герминогенная опухоль и эмбриональная тестикулярная карцинома.

Большое число исследований было посвящено изучению роли антигена CD30 в патогенезе развития лимфом [2–4].

Было показано, что стимулирование эпитопа CD30 приводит к тримеризации (образованию олигомера из трех молекул, промежуточной стадии полимеризации) рецепторов и трансдукции сигналов через сигнальный комплекс с участием TNFR-ассоциированных факторов (TRAF) и TRAF-связывающих белков (TRAF2, TRAF1, TRAF5). Активация CD30 частично опосредуется NFκB-сигнальным путем, а также митоген-активированной протеинкиназой/внеклеточными сигнально-регулируемыми киназными

путями (MAPK/ERK), которые обладают антиапоптотическим свойством и способствуют выживанию опухолевой клетки (рис. 1). Кроме того, существует взаимодействие и некоторая обратная связь между сигнальным путем MAPK/ERK и ядерным транскрипционным фактором JunB, который не только способствует выживанию и пролиферации клеток, но и, в свою очередь, усиливает экспрессию антигена CD30.

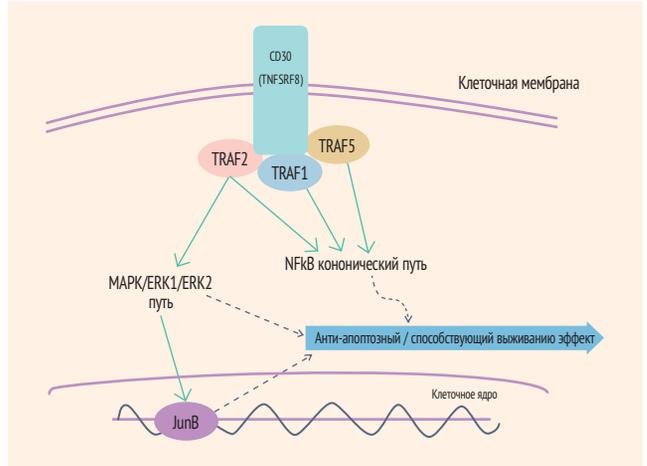
Гиперэкспрессия антигена CD30 в различных лимфоидных опухолях и доказанное участие его в процессах жизнедеятельности клеток, безусловно, явились очень важным стимулом для создания терапевтических моноклональных антител (МКА). Первые доклинические исследования в середине 1990-х гг. с применением мышиных анти-CD30 МКА демонстрировали хорошие результаты в виде регрессии опухоли у подопытных мышей. Тогда основные усилия были направлены на получение гуманизированных анти-CD30 МКА (SGN-30, MDX-060). Использование SGN-30 приводило к аресту клеточного деления и фрагментации ДНК *in vitro* в клеточных линиях ЛХ и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых [5, 6]. Однако эти обнадеживающие результаты не получили своей реализации на клиническом уровне. В исследовании II фазы SGN-30 применялся у больных с рецидивом ЛХ и АККЛ в дозе от 6 до 12 мг/кг. Режим хорошо переносился, но эффективность его была низкой. Так, из 38 больных с ЛХ только у 11 была достигнута стабилизация заболевания, ремиссия не была получена ни у одного больного [7].

Решением проблемы стало создание моноклональных антител, конъюгированных с цитотоксическим агентом (рис. 2).

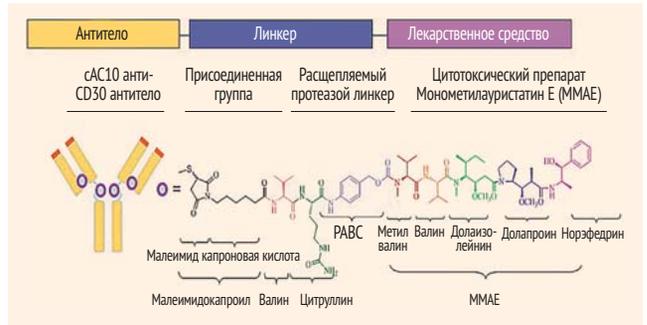
Так, был синтезирован первый таргетный препарат для лечения ЛХ брентуксимаб ведотин. Препарат состоит из гуманизированных IgG МКА сAC10, специфичных к антигену CD30, к которому посредством чувствительного к протеазам линкера присоединен цитостатик монометауристин Е (ММАЕ). Связывание иммуноконъюгата с CD30 на поверхности клетки инициирует интернализацию образовавшегося комплекса, который затем перемещается в лизосомальный компартмент, где ММАЕ высвобождается в процессе протеолитического расщепления. Цитотоксический агент ММАЕ связывается с тубулином, повреждает сеть микротрубочек, что приводит к остановке клеточного деления и апоптозу опухолевых клеток, экспрессирующих антиген CD30 [8].

Уже в исследовании I фазы, в которое было включено 45 больных с рецидивом CD30-позитивной лимфомы, было показано, что брентуксимаб ведотин (brentuximab vedotin – BV) обладает высокой эффективностью при очень благоприятном профиле токсичности [9]. Препарат вводился в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели. Из нежелательных явлений отмечена слабость, диарея, тошнота, нейтропения, периферическая нейропатия. Противоопухолевый ответ был достигнут у 86% больных, что послужило основанием для инициирования большого числа многоцентровых исследований по применению BV на разных этапах лечения больных ЛХ.

**Рисунок 1. Антиген CD30 участвует в активации различных сигнальных путей, обеспечивающих выживание опухолевых клеток [1]**



**Рисунок 2. Строение брентуксимаба ведотина [8]**



**БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН ПРИ РЕЦИДИВЕ ЛХ ПОСЛЕ аутоТГСК**

Younes A. с соавт. представили результаты применения BV у 102 больных с рецидивом ЛХ после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). Препарат применялся в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели [10]. При отсутствии прогрессирования или токсичности проводилось максимум 16 циклов. Частота общего ответа составила 75%, при этом полная ремиссия была достигнута у 34% больных. Медиана длительности ответа при получении полной ремиссии составила 20,5 мес. Необходимо отметить, что в данное исследование включались больные ЛХ с крайне неблагоприятным прогнозом: 71% пациентов в анамнезе не имели полной ремиссии длительностью более 3 мес., а медиана времени до рецидива после аутоТГСК у этих больных составила всего 6 мес. При этом большинство нежелательных явлений, связанных с применением BV, относились к 1–2-й степени и разрешались после окончания лечения. Следует обратить внимание на развитие сенсорной периферической нейропатии у 42% больных. Развитие данного вида токсичности характерно для класса блокаторов образования микротрубочек и связано с применением цитотоксического компо-

нента BV – MMAE, который является высокоактивным ингибитором полимеризации тубулина. Кроме этого, больные были предрасположены к развитию периферической нейропатии из-за большого объема предшествующей химиотерапии, 23% из них на момент начала исследования уже имели определенные симптомы нейропатии. При пятилетних сроках наблюдения выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 22% (медиана 9,3 мес.), общая выживаемость (ОВ) – 41% (медиана 40,5 мес.). Анализируя полученные результаты, авторы делают выводы, что BV обладает высокой эффективностью и контролируемой токсичностью. Более того, есть небольшая категория больных (15 из 102), которые находятся в состоянии ремиссии более 5 лет после завершения лечения данным препаратом.

### БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН – ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОНСОЛИДАЦИИ РЕМИССИИ ПОСЛЕ аутоТГСК

Ранее было показано, что 3-летняя выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивами ЛХ даже при условии выполнения ВДХТ с аутоТГСК в среднем не пре-

вышает 50%. Moskowitz С.Н. с соавт. предположили, что применение BV в течение 30–45 дней после ВДХТ в качестве воздействия на минимальную остаточную болезнь позволит улучшить глубину и длительность противоопухолевого эффекта. Характеристика больных, включенных в крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АЕТHERА, представлена в *таблице 1*.

Действительно, оказалось, что применение BV после аутоТГСК у 165 больных ЛХ достоверно улучшило показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой из 164 человек, получавших плацебо (всего в исследование было включено 329 человек): 2-летняя ВБП составила 63% (медиана 42,9 мес.) и 51% (24,1 мес.) соответственно [11]. Полученные результаты послужили основанием для регистрации BV сначала в FDA, а затем и в нашей стране по следующим показаниям: рецидивы ЛХ после аутоТГСК, консолидация эффекта после аутоТГСК и, наконец, рецидивы ЛХ у больных, которым невозможно провести аутоТГСК.

### БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Благоприятный профиль токсичности BV позволил использовать его в комбинации с различными режимами химиотерапии как в качестве первой линии, так и в «salvage»-режиме перед ВДХТ с аутоТГСК. В небольшом исследовании BV применялся с ABVD у первичных больных с распространенными стадиями ЛХ [12]. Определялась минимальная токсическая доза препарата в трех разных когортах больных (0,6, 0,9 и 1,2 мг/кг), и далее лечение проводилось в режиме 1,2 мг/кг BV + ABVD. Однако оказалось, что новая схема обладает выраженной легочной токсичностью, что в дальнейшем послужило основанием для отказа от сочетания блеомицина и BV в одной комбинации (*табл. 2*).

Дальнейшие наблюдения подтвердили высокую эффективность режима BV + AVD в лечении больных ЛХ и легли в основу большого рандомизированного исследования (протокол ECHELON-1), в которое были включены 1 334 первичных больных с распространенными стадиями ЛХ [13]. Программа предусматривала 6 циклов BV + AVD или 6 ABVD с последующей локальной лучевой терапией на ранее выбранные массивные опухолевые очаги (bulky). Больные, у которых после 2 циклов сохранялась высокая

**Таблица 1. Характеристика больных, включенных в протокол АЕТHERА**

Параметры	BV (n = 165)	Плацебо (n = 164)
Возраст, годы; медиана	33 (18–71)	32 (18–76)
Пол	46% М / 54% Ж	59% М / 41% Ж
Число «salvage»-режимов		
1	94 (57)	86 (52)
≥2	71 (43)	78 (48)
Статус ЛХ перед ВДХТ		
Рефрактерный	99 (60)	97 (59)
Рецидив <12 мес.	52 (32)	54 (33)
Ответ на «salvage» до ВДХТ		
Полная ремиссия	61 (37)	62 (38)
Частичная ремиссия	57 (35)	56 (34)
«Е»-стадия перед ВДХТ	54 (33)	53 (32)
В-симптомы перед ВДХТ	47 (28)	40 (24)
ПЭТ-статус перед ВДХТ		
ПЭТ+	64 (39)	51 (31)
ПЭТ-	56 (34)	57 (35)
ПЭТ не было	45 (27)	56 (34)

**Таблица 2. Возможности комбинации BV с ABVD у первичных больных ЛХ**

Параметры	BV + ABVD (n = 25)	BV + AVD (n = 26)
Пулмональная токсичность	9 (36)	0
Интерстициальное повреждение легких	1 (4)	0
Пневмонит	1 (4)	0
ПЭТ-негативность	100%	92%
% ПР после лечения	95%	96%

метаболическая активность, соответствующая 5 баллам по шкале Deauville, могли быть исключены из протокола по решению исследователей. В качестве первичной конечной точки рассматривался такой показатель, как модифицированная выживаемость без прогрессирования (мВБП), при которой отрицательным событием считалось прогрессирование заболевания, рецидив и смена химиотерапии из-за недостаточного эффекта предшествующего лечения. При медиане наблюдения 2 года показатели мВБП при использовании BV оказались выше – 82 и 77% соответственно ( $p = 0,03$ ). Необходимо отметить, что применение нового режима ассоциировалось с большей частотой нейтропении и требовало планового назначения ростовых факторов.

Обнаделяющие результаты получены при использовании BV в комбинации с различными «salvage»-режимами химиотерапии у больных с рецидивом ЛХ перед ВДХТ с аутоТГСК. В настоящее время уже доступны данные нескольких клинических исследований, которые демонстрируют высокую эффективность и небольшую дополнительную токсичность при проведении этих программ (табл. 3). Применение BV ассоциируется с большим процентом ремиссий и более глубоким противоопухолевым ответом у основного числа больных без ухудшения возможности сбора ГСК. Безусловно, эти данные требуют подтверждения в рамках рандомизированных исследований и более длительных сроков наблюдения, но уже очевидно, что комбинация BV с химиотерапией является эффективной и безопасной опцией лечения больных ЛХ на разных этапах течения болезни.

### БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН В КОМБИНАЦИИ С ИММУНОТЕРАПИЕЙ

Результаты некоторых исследований доказывают, что ответ на брентуксимаб ведотин не ассоциируется напрямую с частотой и степенью экспрессии антигена CD30. Это наталкивает на мысль, что эффективность препарата связана с его способностью не только вызывать прямую гибель опухолевых клеток, но и влиять на реактивное микроокружение. В частности, в моделях экспериментальных мышей показано, что при обработке опухоли агентами, схожими по механизму действия с BV и вызывающими деполимеризацию микротрубочек, происходит активация Т-клеток, праймирование и созревание дендритных клеток, что, в свою очередь, приводит к усилению и моделированию противоопухолевого иммунного ответа [18]. Эти интересные данные подтверждают рациональность изучения комбинации BV с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (чек-пойнт-ингибиторы).

Понимание механизмов иммунного уклонения опухоли от контроля организма привело к созданию отдельного направления в онкологии – иммунотерапии. Особенностью нового поколения препаратов является способность восстанавливать естественный иммунный ответ за счет блокирования торможения, которое опухоль вызывает в иммунной системе. На поверхности клеток БРШ имеет место выраженная экспрессия PD-1-лигандов, что связано с амплификацией локуса 9p24.1, которая определяется в большинстве случаев ЛХ. Связывание лигандов PD-L1 и PD-L2 с PD-1-рецептором на интралимфоцитарных Т-клетках приводит к подавлению их функции, истощению Т-лимфоцитов и неэффективному противоопухолевому иммунному ответу. Анти-PD-1-моноклональные антитела (ниволумаб, пембролизумаб) препятствуют связыванию рецептора PD-1 со своими лигандами (PD-L1/PD-L2), активируют опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты микроокружения и моделируют противоопухолевый иммунный ответ.

Уже первые работы по применению ниволумаба (Nivo) у больных с рецидивами ЛХ показали его высокую эффективность: частота общего ответа составила 73%, полная ремиссия была у 28% больных. Ранее было показано, что применение BV в монорежиме в качестве первого «salvage» перед аутоТГСК у больных с рецидивами ЛХ приводит к полной ремиссии в 27–35% случаев. Было высказано предположение, что комбинация BV с Nivo позволит увеличить процент полных ответов, а значит, меньшее число больных будут нуждаться в дополнительной токсичной химиотерапии перед аутоТГСК. В исследовании A. Herrera с соавт. было включено 62 больных с рецидивами и резистентным течением ЛХ, которые на первом этапе получили 4 курса BV + Nivo [18]. Полная ремиссия после завершения 4 курсов была достигнута у 61%, а общий ответ был зафиксирован у 82% больных. Уменьшение объема опухоли и снижение ее метаболической активности отмечено у 98 и 93% больных соответственно. На момент анализа 54 больным была выполнена ВДХТ с аутоТГСК, причем у 42 из 54 больных трансплантация проводилась без дополнительной химиотерапии сразу после завершения программы BV + Nivo.

Таким образом, авторы делают выводы, что комбинация BV с Nivo является эффективным и безопасным «мостиком» к аутоТГСК, который можно использовать у большинства больных с рецидивами ЛХ с меньшей потребностью в дополнительной токсичной химиотерапии. Показано, что эта программа позволяет получить большее число полных метаболических ответов, чем при использовании каждого препарата в монорежиме. Все это служит основанием для продолжения клинических исследований по применению

**Таблица 3. Различные режимы «salvage»-терапии с включением BV**

Режим	N больных	Рецидивы	Рефрактерность	ПЭТ-нег перед аутоТГСК	CD34	% ауто ТГСК	ВБП
BV-ESHAP14	66	26	40	70%	5,75	92%	1,5-л 74%
Benda-BV15	54	27	27	74%	4.0	74%	2-л 63%
BV, потом ICE16	66	33	33	73%	6,2	95%	3-л 79%

комбинации брентуксимаба ведотина с ниволумабом на разных этапах лечения ЛХ.

## БУДУЩЕЕ АНТИ-CD30-ТЕРАПИИ

Понимание биологии опухоли и хорошие результаты по применению BV послужили толчком для дальнейших исследований в области анти-CD30-терапии. AFM13 является биспецифическим анти-CD16A и анти-CD30 МКА, которое связывается с CD16A на НК-клетках и с CD30 на клетках БРШ при ЛХ. Это взаимодействие приводит к активации натуральных киллеров и лизису опухолевой клетки. Однако в исследовании I фазы данный препарат в монорежиме активен только у 11,5% больных, что указывает на возможную рациональность использования его в комбинации с ингибиторами иммунных чек-пойнтов [19].

Очень перспективным направлением в онкогематологии является адоптивная клеточная терапия. Она основана на введении в организм больного аутологичных, генетически модифицированных Т-лимфоцитов, которые экспрессируют на своей поверхности химерный антигенный рецептор (Chimeric Antigen Receptor – CAR), способный распознавать опухолевые антигены и связываться с ними. В небольшом исследовании 18 больных с рецидивами ЛХ получили CD30-специфические CAR Т-клетки. Общая эффективность

лечения составила 39%, случаев полной ремиссии не было [20]. Несмотря на то что клетки БРШ являются CD19-негативными, в пилотном исследовании изучалась эффективность CD19-CAR-Т-клеточной терапии у больных с рецидивами ЛХ. Научным обоснованием для такого лечения послужила гипотеза о том, что предшественники клеток БРШ и другие неопухолевые лимфоциты реактивного микроокружения, поддерживающие пролиферацию опухоли при ЛХ, могут нести на своей поверхности антиген CD19, против которого и может быть направлена данная терапия.

Таким образом, фундаментальные исследования в области ЛХ привели к созданию нового класса иммунологических и таргетных препаратов, которые эффективно применяются в лечении рецидивов заболевания. Возможно, в будущем эти новые лекарственные средства будут интегрированы на более ранних линиях терапии ЛХ, например в качестве первого «salvage»-режима перед аутоТГСК, или даже смогут «заменить» трансплантацию у определенной категории больных. Накопление клинических данных и дальнейшие научные исследования позволят расширить возможности лечения больных как при впервые диагностированной ЛХ, так и при возникновении рецидива.

*Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- van der Weyden CA, Pileri S, Feldman A, Whisstock J, Prince H. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J*, 2017 Sep, 7(9): e603.
- Schneider C, Hubinger G. Pleiotropic signal transduction mediated by human CD30: a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43: 1355–1366.
- Duckett CS, Gedrich RW, Gilfillan MC, Thompson CB. Induction of nuclear factor kappaB by the CD30 receptor is mediated by TRAF1 and TRAF2. *Mol Cell Biol*, 1997, 17: 1535–1542.
- Zheng B, Fiumara P, Li YY, Georgakis G, Snell V, Younes M et al. MEK/ERK pathway is aberrantly active in Hodgkin disease: a signaling pathway shared by CD30, CD40, and RANK that regulates cell proliferation and survival. *Blood*, 2003, 102: 1019–1027.
- Maeda N, Muta H, Oflazoglu E, Yoshikai Y. Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies in vitro and in vivo. *Cancer Sci*, 2010, 101: 224–230.
- Wahl AF, Klussman K, Thompson JD, Chen JH, Francisco LV, Risdon G et al. The anti-CD30 monoclonal antibody SGN-30 promotes growth arrest and DNA fragmentation in vitro and affects antitumor activity in models of Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 2002, 62: 3736–3742.
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, Rosenblatt JD, Brice P, Bartlett NL et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2009, 146: 171–179.
- Iordanis Gravanis. The European Medicines Agency review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist*, 2016 Jan, 21(1): 102–109.
- Younes A, Barlett N, Leonard J et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for relapsed CD30+ lymphomas. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1812–1821.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2183–2189.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Massi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2015, 385: 1853–1862.
- Younes A, Connors JM, Park S, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, Huebner D, Ansell SM. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 2013 Dec, 14(13): 1348–56.
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2018 Jan 25, 378(4): 331–344.
- Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez A, De la Cruz F, Sanchez-Gonzalez B et al. Brentuximab Vedotin plus ESHAP (BRESHAP) is a highly effective combination for inducing remission in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma patients prior to autologous stem cell trans-
- plant: A trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood*, 2016, 128: 1109.
- LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, Ansell SM, Crosswell HE, Islas-Ohlmayer M, Behler C, Cheung E, Forero-Torres A, Vose J, O'Connor OA, Josephson N, Wang Y, Advani R. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2018 Jul 5, 132(1): 40–48.
- Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015 Mar, 16(3): 284–92.
- Muller P, Martin K, Theurich S, Schreiner J, Savic S, Terszowski G et al. Microtubule-depolymerizing agents used in antibody-drug conjugates induce antitumor immunity by stimulation of dendritic cells. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2: 741–755.
- Herrera A, Moskowitz A, Bartlett N, Vose J, Ramchandren R et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2017, 10: 811224.
- Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2015, 125: 4024–4031.
- Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 1156–1166.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Тумян Гаюне Сергеевна** – д.м.н., профессор кафедры онкологии РМАНПО Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ