

Лечение рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина

Е.А. Барях^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы;
Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Елена Александровна Барях ebaryakh@gmail.com

Благодаря стремительным успехам в развитии онкогематологии за полвека лимфома Ходжкина (ЛХ) превратилась из фатального в наиболее курабельное лимфопролиферативное заболевание. Несмотря на достигнутые успехи, 5–10 % больных ЛХ первично рефрактерны и 10–30 % рецидивируют после инициальной терапии. Проведение терапии 2-й линии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток является стандартом лечения и позволяет достичь длительных ремиссий у 50 % больных. Появление брентуксимаба ведотина, представляющего конъюгат цитостатика и антитела к CD30, кардинально изменило возможности терапии рецидивов и резистентных форм ЛХ и значительно улучшило прогноз заболевания. В статье представлен обзор литературы, посвященный лечению рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерность, CD30, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, брентуксимаб ведотин

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-8-13

Treatment of relapse and refractory Hodgkin lymphoma

E.A. Baryakh^{1,2}

¹Clinical State Hospital No. 52; 3, Pechotnaya str., Moscow 123182, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Hodgkin lymphoma (HL) represents one of the great success stories in hematology going from a uniformly fatal disease, to one that is curable in the vast majority of cases. Despite this success, approximately 5–10 % HL patients are refractory to initial treatment and 10–30 % of patients will relapse after achieving an initial complete remission. The standard treatment is second-line therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT), which cures an additional 50 % of patients. Brentuximab Vedotin, “antibody-drug conjugate”, dramatically changed the possibilities of therapy for relapses/refractory HL. The article presents a review of the literature on the treatment of relapses/refractory HL.

Key words: Hodgkin lymphoma, relapse, refractory disease, CD30, autologous hematopoietic cell transplantation, brentuximab vedotin

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), рецидивы возникают у 10–15 % больных с локальными и у 20–40 % с генерализованными стадиями заболевания (в зависимости от факторов неблагоприятного прогноза и проводимого лечения) [1]. В 40–50 % случаев рецидивы регистрируются в течение 12 мес после завершения инициальной полихимиотерапии [2, 3].

Проведение терапии 2-й линии позволяет достичь ремиссии только у половины больных [4]. Различные программы полихимиотерапии (ПХТ) 2-й линии у больных ЛХ, представленные в табл. 1, дают возможность сравнить их по эффективности.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является стандартом консолидирующей терапии во 2-й ремиссии у пациентов с рецидивами ЛХ [15–28] и больных с первично-резистентным течением и рефрактерностью к индукционной терапии при достижении ремиссии на терапии 2-й линии [15–30]. Беспрогрессивная и общая выживаемость (БПВ и ОВ) у пациентов с рецидивами ЛХ составляет соответственно 50–60 и 50–80 % [15–28]. У больных с рефрактерным течением ЛХ БПВ варьирует от 40 до 45 %, ОВ – от 30 до 70 % [15–30].

До недавнего времени у пациентов с первично-рефрактерным течением или рецидивом заболевания после аутоТГСК основной опцией являлась паллиативная терапия.

Таблица 1. Эффективность различных программ полихимиотерапии (ПХТ) 2-й линии у больных с лимфомой Ходжкина

Table 1. The efficacy of various second-line polychemotherapy (PCT) programs in patients with Hodgkin lymphoma

Схемы ПХТ PCT schemes	Число пациентов, n Number of patients, n	Общая частота ответа, % Overall response rate, %	Полная ремиссия, % Complete remission, %	Источник References
Dexa-BEAM	144	81	27	[5]
Mini-BEAM	55	84	51	[6]
ICE	65	88	26	[7]
IGEV	91	81	54	[8]
GVD	91	70	19	[9]
GDP	23	70	17	[10]
EPOCH	14	86	7	[11]
ESHAP	22	73	41	[12]
DHAP	102	89	21	[13]
MINE	97	75	34	[14]

Примечание. Здесь и в табл. 2: Dexa-BEAM — дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; DHAP — дексаметазон, цитарабин, цисплатин; EPOCH — этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин; ESHAP — этопозид, солюмедрол, цитарабин, цисплатин; GDP — гемцитабин, дексаметазон, цисплатин; GVD — гемцитабин, винорелбин, липосомальный доксорубицин; ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид; IGEV — ифосфамид, гемцитабин, этопозид, винорелбин; MINE — митогуазон, ифосфамид, винорелбин, этопозид; Mini-BEAM — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан.

Note. Here and in table 2: Dexa-BEAM—Dexamethasone, Carmustine (BCNU), Etoposide, Cytarabine (Ara-C), Melphalan; DHAP — Dexamethasone, High dose cytarabine (Ara-C), Cisplatin; EPOCH — Etoposide, Prednisolone, Oncovin (vincristine), Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin (doxorubicin); ESHAP — Etoposide, Solumedrol (methylprednisolone), High dose cytarabine (Ara-C), Cisplatin; GDP — Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin; GVD — Gemcitabine, Vinorelbine, liposomal Doxorubicin; ICE — Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide; IGEV—Ifosfamide, Gemcitabine, Etoposide, Vinorelbine; MINE — Mitoguzone, Ifosfamide, Vinorelbine (Navelbine), Etoposide; Mini-BEAM—Carmustine (BCNU), Etoposide, Cytarabine (Ara-C), Melphalan.

Антиген CD30 и брентуксимаб ведотин

Антиген CD30 (TNFRSF80) является трансмембранным рецептором 1-го типа, который относится к суперсемейству рецепторов к фактору некроза опухоли.

Эффективность химерного антитела AT SGN-30 продемонстрирована на клеточных линиях ЛХ и анапластической крупноклеточной лимфомы. Эффект реализовывался путем активации сигнального пути NF-κB (транскрипционного нуклеарного фактора, регулирующего экспрессию различных генов, ответственных за апоптоз, воспаление и туморогенез), что приводило к нарушению роста и апоптозу опухолевой клетки [31].

Цитостатический препарат монометилауристин Е (ММАЕ) получен в начале 2000 г. из оболочки морского моллюска *Dolabella auricularia*. Антимитотическое действие препарата было обусловлено ингибированием полимеризации тубулина, блокированием клеточного цикла в G2/M-фазе и инициацией апоптоза опухолевой клетки. Противоопухолевая эффективность ММАЕ оказалась в 200 раз выше, чем у винбластина. В то же время крайне высокая токсичность цитостатика являлась препятствием для его клинического применения в неизменном виде [32].

Стало очевидной необходимость создания препарата, обеспечивающего доставку ММАЕ внутрь опухолевой клетки без системного токсического воздействия.

Синтезированный конъюгат моноклонального антитела к CD30 и цитостатика получил название брентуксимаба ведотина (БВ). Его появление кардинально изменило возможности терапии рецидивов и резистентных форм ЛХ и значительно улучшило прогноз заболевания.

БВ включает в себя 3 компонента: антитело (специфичное для антигена CD30 и представленное рекомбинантным химерным IgG1), ММАЕ и связующий линкер (рис. 1). Помимо основного действия, заключающегося в доставке цитотоксического агента к клетке-мишени, БВ вызывает опосредованные (вторичные) эффекты, приводящие к гибели опухолевой клетки — иммуноопосредованную гибель клетки, антителозависимую клеточную цитотоксичность и эффект «свидетеля» (рис. 2) [33–35].

Индукцируемый цитостатическими агентами апоптоз (так называемая иммуногенная клеточная гибель) отличается от апоптоза классического. Иммуногенная гибель клетки вызывает ряд сигналов, активирующих иммунную систему с целью распо-

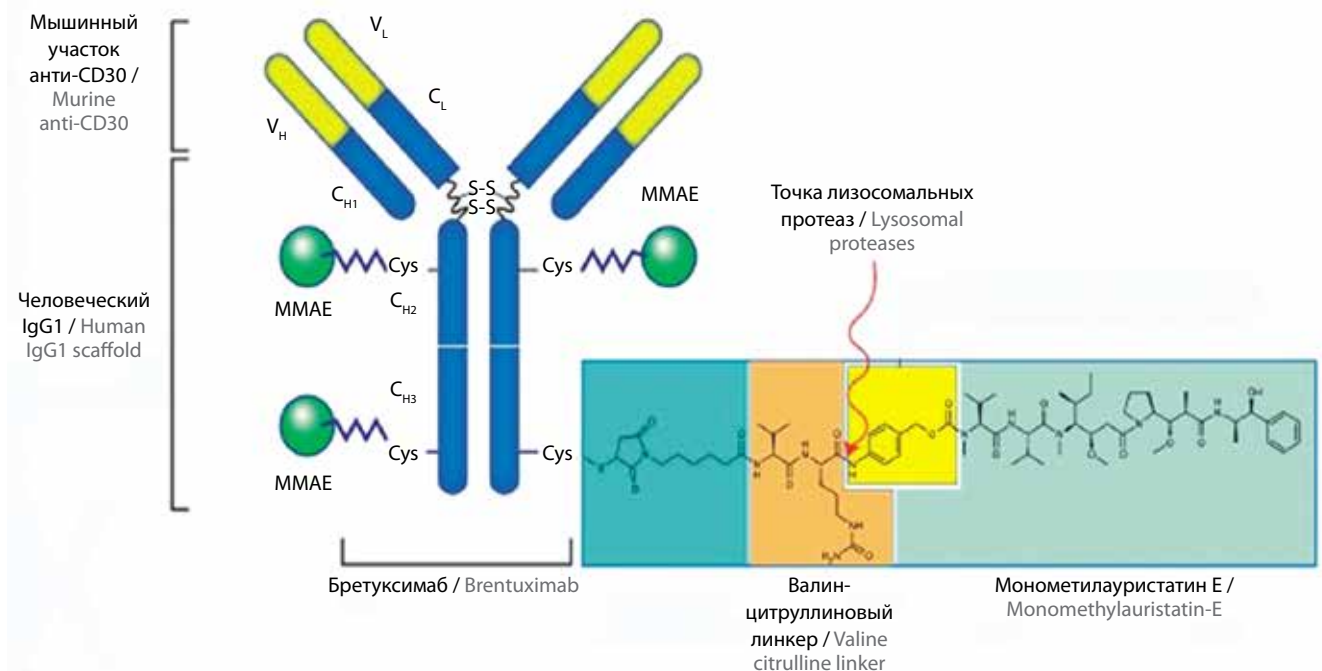


Рис. 1. Характеристика препарата брентуксимаба ведотина (адаптировано из [31]).

C_{H1} – константные области тяжелой цепи иммуноглобулина, C_{H2} и C_{H3} – домены CH₂ и CH₃, C_L – константные области легкой цепи иммуноглобулина, Cys – цистеин, IgG₁ – иммуноглобулин класса G1, MMAE – монометилауристатин E, V_H – переменные области тяжелой цепи иммуноглобулина, V_L – переменные области легкой цепи иммуноглобулина

Fig. 1. Characteristics of Brentuximab Vedotin (adapted from [31]).

C_{H1} – constant region of the immunoglobulin heavy chain, C_{H2} и C_{H3} – domain CH₂ and CH₃, C_L – constant region of the immunoglobulin light chain, Cys – cysteine, IgG₁ – immunoglobulin G1, MMAE – monomethylauristatin-E, V_H – variable region of the immunoglobulin heavy chain, V_L – variable region of the immunoglobulin light chain

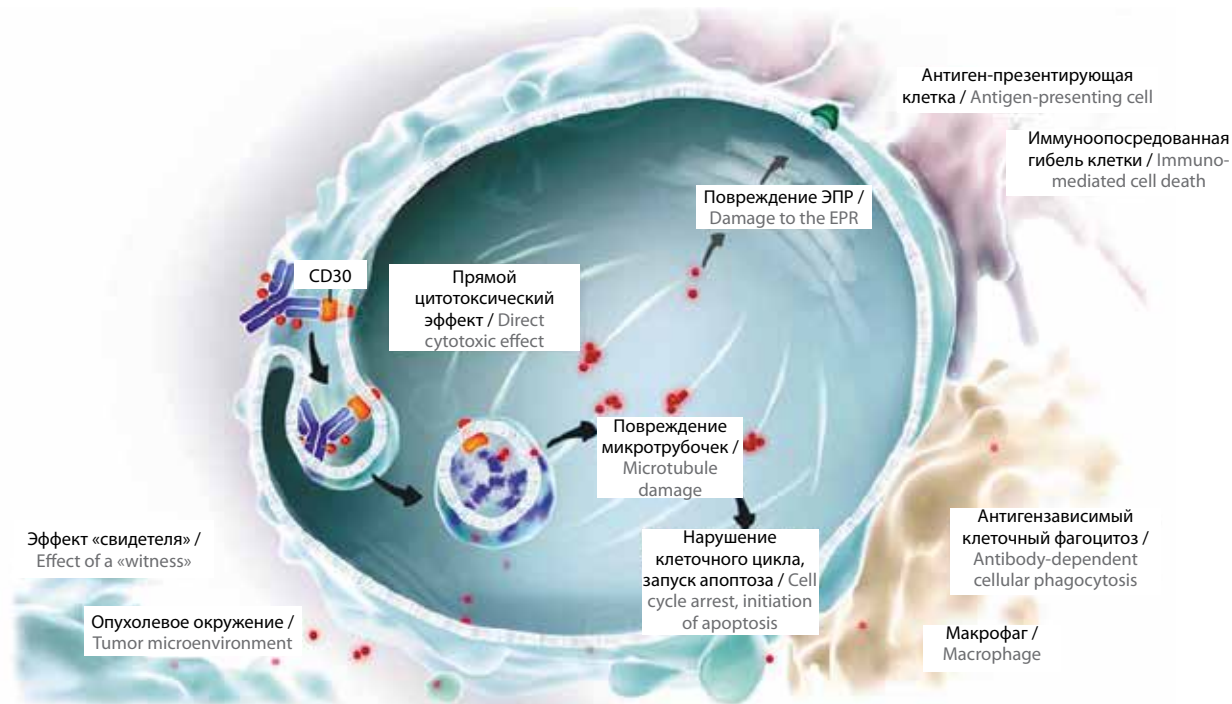


Рис. 2. Прямые и опосредованные эффекты брентуксимаба ведотина (рисунок размещен с согласия компании Takeda).

CD30 – антиген CD30, ЭПР – эндоплазматический ретикулум

Fig. 2. Direct and indirect effects of Brentuximab Vedotin (image courtesy of Takeda company).

CD30 – antigen CD30, EPR – endoplasmic reticulum

знания опухолевых клеток и их уничтожения: ММАЕ индуцирует стресс эндоплазматического ретикулаума и выработку активных форм кислорода, а также выделение поврежденных молекулярных структур на поверхности клеток, что способствует активации дендритных и других антиген-представляющих клеток и разрушению клеток, к которым был индуцирован «стресс» эндоплазматического ретикулаума [35, 36].

Антителозависимая клеточная цитотоксичность реализуется посредством стимуляции фрагментов Fc-рецептора на поверхности макрофагов, В-, NK- и фолликулярных дендритических клеток в ответ на введение БВ. Активация фагоцитоза и клеточной цитотоксичности приводит к гибели опухолевых клеток [34].

Эффект «свидетеля», или эффект летального соседства, обусловлен воздействием фракции свободного ММАЕ, диффундирующего из погибших опухолевых клеток, на клетки микроокружения [36].

Терапия брентуксимабом ведотином у пациентов с лимфомой Ходжкина после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Целью рандомизированного, двойного слепого, плацебоконтролируемого международного исследования AETHERA стало определение эффективности БВ у пациентов с рецидивами или рефрактерным течением лимфомы Ходжкина с высоким риском прогрессии после проведенной аутоТГСК. В AETHERA было включено 329 пациентов: 156 больных в группу БВ и 164 в группу плацебо. Основными критериями включения являлись рефрактерность к 1-й линии

терапии, длительность ремиссии менее 12 мес или наличие экстранодального поражения на момент развития рецидива. БВ назначали в стандартной дозе (1,8 мг/кг) внутривенно с интервалом в 21 день. Первичной конечной точкой являлась БПВ, вторичными конечными точками — ОВ и безопасность, исключающая нежелательные явления, лабораторные отклонения и иммуногенность. Расчетная 2-летняя БПВ составила 63 % для группы БВ и 51 % для группы плацебо, медиана БПВ составила 42,9 и 24,1 мес соответственно. Исследование AETHERA продемонстрировало, что применение БВ снижает риск прогрессии на 43 % при медиане наблюдения 30 мес. Наиболее частым нежелательным явлением была периферическая нейропатия. Однако ее тяжелые проявления (не менее III степени) регистрировались в 10 % случаев. Таким образом, исследование AETHERA продемонстрировало эффективность БВ в качестве консолидирующей терапии после аутоТГСК у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ, а также благоприятный профиль безопасности и переносимости БВ [37].

Брентуксимаб ведотин в терапии второй и третьей линий терапии при лимфоме Ходжкина

Наглядно продемонстрированная эффективность БВ у пациентов с высоким риском прогрессии после проведенной аутоТГСК подтолкнула к дальнейшим исследованиям сочетаний комбинаций ПХТ 2-й и 3-й линий и БВ. В табл. 2 представлены результаты лечения больных ЛХ по программам ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), ESHAP (этопозид, солумедрол, цитарабин, цисплатин) и монотерапии бенда-

Таблица 2. Эффективность сочетания брентуксимаба ведотина с режимами полихимиотерапии (ПХТ) 2-й линии для индукции ремиссии перед ВХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови

Table 2. The efficacy of Brentuximab Vedotin in combination with second-line polychemotherapy (PCT) for the remission induction before autologous stem cell of blood transplantation

Схемы ПХТ PCT schemes	Число пациентов, n Number of patients, n	Полная ремиссия Complete remission	Источник References
ICE ICE	65	26	[7]
БВ + ICE BV + ICE	46	73	[38]
Бендамустин Bendamustine	34	33	[39]
БВ + бендамустин BV + Bendamustine	53	76	[40]
ESHAP ESHAP	22	41	[12]
БВ + ESHAP BV + ESHAP	36	83	[41]

Примечание. БВ — брентуксимаб ведотин.

Note. BV — brentuximab vedotin.

мустином, а также при аугментации вышеуказанных схем БВ.

Включение БВ в классические протоколы лечения 2-й и 3-й линий («терапии спасения») позволяет более чем в 2 раза увеличить количество достигнутых полных ремиссий, делая возможным выполнение консолидирующей аутоТГСК. Применение вышеуказанных схем для достижения ремиссий при рецидивах после аутоТГСК служит «мостиком» для выполнения аллоТГСК.

Повторное применение брентуксимаба ведотина

Во II фазе многоцентрового открытого исследования SG035—006 оценивали применение БВ у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ, ранее принимавших участие в протоколах с БВ. В исследование включен 21 пациент: 5 (24 %) больных с рефрактерным течением заболевания и 16 (76 %) с рецидивом. Медиана времени между последним введением на этапе предшествующей терапии и настоящим применением препарата была 11,4 мес. Общая частота ответа (полные и частичные ремиссии) составила 60 % (12 больных), у половины больных достигнута полная ремиссия. Медиана БПВ составила 9,9 мес. Достижим

ремиссии пациентам (2 из 6) выполнена аллоТГСК. Профиль побочных эффектов был прогнозируемым, управляемым и практически не отличался от профиля при первичном назначении БВ. Таким образом, повторное применение БВ не менее эффективно, чем его использование на предшествующем этапе, а развивающиеся побочные эффекты контролируемы и не препятствуют дальнейшей терапии [42].

Выводы

Терапия рецидивов и рефрактерных форм ЛХ является крайне актуальной проблемой. Появление брентуксимаба ведотина определило целый спектр новых возможностей в терапии ЛХ: применение у больных с высоким риском рецидива после аутоТГСК, использование в сочетании с программами «терапии спасения» для достижения ремиссий перед аутоТГСК или в качестве «мостика» для выполнения аллоТГСК. Высокая эффективность и приемлемая токсичность брентуксимаба ведотина в лечении рецидивов и рефрактерных форм ЛХ определили направления дальнейших исследований — включение препарата в терапию 1-й линии как в группе благоприятного, так и неблагоприятного прогноза ЛХ.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221—30. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.221.
- Bonfante V., Santoro A., Viviani S. et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997;15(2):528—34. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.528.
- Radman I., Basić N., Labar B. et al. Long-term results of conventional-dose salvage chemotherapy in patients with refractory and relapsed Hodgkin's disease (Croatian experience). *Ann Oncol* 2002;13(10):1650—5. PMID: 12377656.
- Ramchandren R. Advances in the Treatment of Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Oncologist* 2012;17(3):367—76. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0258.
- Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065—71. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
- Martin A., Fernández-Jiménez M.C., Caballero M.D. et al. Long-term follow-up in patients treated with mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113:161—71. PMID: 11328296.
- Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: Analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:616—23. PMID: 11157476.
- Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548—54. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8820.
- Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18:1071—9. DOI: 10.1093/annonc/mdm090.
- Baetz T., Belch A., Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: A phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003;14:1762—1767. PMID: 14630682.
- Stokoe C.T., Ogden J., Jain V.K. Activity of infusional etoposide, vincristine, and doxorubicin with bolus cyclophosphamide (EPOCH) in relapsed Hodgkin's disease. *The Oncologist* 2001;6:428—34. PMID: 11675520.
- Aparicio J., Segura A., Garcerà S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593—5. PMID: 10416011.
- Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: An effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:1628—35. PMID: 12377653.

14. Ferme C., Bastion Y., Lepage E. et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995;6:543–9. PMID: 8573532.
15. Vigouroux S., Milpied N., Andrieu J.M. et al. Front-line high-dose therapy with autologous stem cell transplantation for high risk Hodgkin's disease: comparison with combined-modality therapy. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:833–42. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703547.
16. Ferme C., Mounier N., Divine M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:467–75. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.467.
17. Stiff P.J., Unger J.M., Forman S.J. et al. The value of augmented preparative regimens combined with an autologous bone marrow transplant for the management of relapsed or refractory Hodgkin disease: a Southwest Oncology Group phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:529–39. PMID: 12931122.
18. Tarella C., Cuttica A., Vitolo U. et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer* 2003;97:2748–59. DOI: 10.1002/cncr.11414.
19. Popat U., Hosing C., Saliba R.M. et al. Prognostic factors for disease progression after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1015–23. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704483.
20. Lavoie J.C., Connors J.M., Phillips G.L. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005;106:1473–8. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4689.
21. Morabito F., Stelitano C., Luminari S. et al. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma: a report from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISL). *Bone Marrow Transplant*, 2006;37:283–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705235.
22. Czyz J., Dziadziuszko R., Knopinska-Posztuszay W. et al. Outcome and prognostic factors in advanced Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a study of 341 patients. *Ann Oncol* 2004;15:1222–30. DOI: 10.1093/annonc/mdh304.
23. Schellong G., Dorffel W., Claviez A. et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005;23:6181–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.930.
24. Sieniawski M., Franklin J., Nogova L. et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2000–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.1386.
25. Viviani S., Di Nicola M., Bonfante V. et al. Long-term results of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow or peripheral stem cell transplant as first salvage treatment for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a single institution experience. *Leuk Lymph* 2010;51:1251–9. DOI: 10.3109/10428194.2010.486090.
26. Garfin P.M., Link M.P., Donaldson S.S. et al. Improved outcomes after autologous bone marrow transplantation for children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: twenty years experience at a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:326–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.020.
27. Nieto Y., Popat U., Anderlini P. et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:410–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.10.029.
28. McCarthy P.L. Jr., Hahn T., Hassebroek A. et al. Trends in use of and survival after autologous hematopoietic cell transplantation in North America, 1995–2005: significant improvement in survival for lymphoma and myeloma during a period of increasing recipient age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1116–23. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.04.027.
29. Puig N., Pintilie M., Seshadri T. et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010;95:1496–502. DOI: 10.3324/haematol.2009.019943.
30. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365:203–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1100340.
31. Vakilav C., Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2012;3(4):209–25. DOI: 10.1177/2040620712443076.
32. Francisco J.A., Cervený C.G., Meyer D.L., Mixan B.J., Klusman K., Chace D.F. et al. cAC10–vcMMAE, an anti-CD30–monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003;102(4):1458–65. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0039.
33. Sutherland M.S., Sanderson R.J., Gordon K.A. et al. Lysosomal trafficking and cysteine protease metabolism confer target-specific cytotoxicity by peptide-linked anti-CD30–auristatin conjugates. *J Biol Chem* 2006;281:10540–7. DOI: 10.1074/jbc.M510026200.
34. Ofazoglu E., Stone I.J., Gordon K.A., Grewal I.S., van Rooijen N., Law C.L., Gerber H.P. Macrophages contribute to the antitumor activity of the anti-CD30 antibody SGN-30. *Blood* 2007;110(13):4370–2. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097014.
35. Müller P., Martin K., Theurich S. et al. Microtubule-depolymerizing agents used in antibody–drug conjugates induce antitumor immunity by stimulation of dendritic cells. *Cancer Immunol Res* 2014;2(8):741–55. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0198.
36. Garda S.J., Angela Epp A., Law C.L. Brentuximab vedotin-mediated immunogenic cell death. *AACR 106th Annual Meeting* 2015;April 18–22, 2015;Philadelphia, Abstract 2469.
37. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. 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(9980):1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
38. Moskowitz A.J., Schöder H., Yahalom J. et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, 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;16(3):284–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70013-6.
39. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Perales M.-A. et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):456–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
40. LaCasce A.S., Bociek G., Sawas A. et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*, 2015;126(23):3982.
41. Garcia-Sanz R., Sureda A., Alonso-Alvarez S. et al. Evaluation of the Regimen Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients: Preliminary Results of a Phase I-II Trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood* 2015;126(23):582.
42. Bartlett N.L., Chen R., Fanale M.A. et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2014;7:24. DOI: 10.1186/1756-8722-7-24