

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52

Опыт применения препарата брентуксимаб ведотин в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина

М.Н. Корсантия¹, Ю.Е. Романкова², Н.В. Мякова¹, А.В. Пшонкин¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

В рамках международных мультицентровых рандомизированных исследований брентуксимаб ведотин (БВ) показал высокую эффективность у взрослых пациентов с первично-рефрактерными формами и рецидивами лимфомы Ходжкина (ЛХ). Группа населения детского и подросткового возраста, получавшая БВ, пока недостаточно велика для того, чтобы сделать выводы об эффективности и токсичности этого препарата. Цель работы: оценить результаты противорецидивной терапии препаратом БВ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей, подростков и молодых взрослых с первично-рефрактерными формами ЛХ и у пациентов с рецидивами заболевания. Данное исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В исследование было включено 54 пациента с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ, проходящих терапию, включающую БВ в различных режимах введения: в составе блока ВВ (n = 42) или в монотерапии (n = 12), в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в период с 2012 по 2019 год. Среди этих пациентов 24 (44,4%) мальчика и 30 (55,6%) девочек в возрасте от 4 до 25 лет на момент постановки диагноза ЛХ (средний возраст – 13,8 ± 4,4 года). Полный ответ был достигнут у 44 (81,4%) пациентов, получавших БВ (37 человек – блок ВВ; 7 – монотерапию БВ). В связи с прогрессией/рефрактерностью ЛХ 7 (12,9%) человек были переведены на терапию ингибиторами PDL1 (ниволумаб, пембролизумаб); 3 (5,7%) пациентов потеряны из-под наблюдения. В нашем исследовании токсичность наблюдалась у 4 (7,4%) пациентов, получавших БВ в составе блока ВВ: гематологическая токсичность 4-й степени (n = 3) и инфекционные осложнения в виде мукозита (n = 1). При использовании БВ в монотерапии нежелательных эффектов не отмечено. Применение БВ у детей, подростков и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ показало высокую эффективность и не сопровождается значительной токсичностью.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, рецидив, первично-рефрактерное течение, методы лечения, брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб, бендамустин

Корсантия М.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 47–52.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52

The experience of using the Brentuximab vedotin in the treatment of children and young adults with primary refractory course and relapses of Hodgkin's lymphoma

M.N. Korsantya¹, Y.E. Romankova², N.V. Myakova¹, A.V. Pshonkin¹¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow² Lomonosov Moscow State University, Moscow

In many international studies, brentuximab vedotin (BV) has been shown to be highly effective in adult patients with primary refractory forms or recurrent Hodgkin's lymphoma (HL). The group of children and adolescents received BV is not sufficient yet to assess the effectiveness and toxicity as in adults. In multicenter randomized trials BV was shown to be highly effective in adult patients. Aims: to evaluate the effectiveness and toxicity of anti-relapse therapy with BV followed by hematopoietic stem cell transplantation in children, adolescents and young adults with primary refractory forms of Hodgkin's Lymphoma (HL) and in patients with relapses of the disease. This study was approved by the Independent Ethical Committee and the Academic Council of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. In the 2012–2019 period 54 patients with primary refractory course and relapses of LH (Hodgkin's Lymphoma) were enrolled, among them 24 (44.4%) boys and 30 (55.6%) girls aged 4 to 25 years at the time of diagnosis of HL (average age–13.84 years). Therapy included BV as a part of block BB (brentuximab vedotin, ribomustin, dexamethasone) (n = 44) and BV monotherapy (n = 12). Complete response was achieved for 44 (81.4%) patients (pts) received BV (as a part of block BB – 37 pts and as monotherapy – 7 pts). Seven (12.9%) among 54 patients were transferred to therapy with PDL1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab) due to progression/refractoriness. Three (5.7%) patients were lost from observation. In our study, toxicity was observed in 7.4% of patients (n = 4) received brentuximab as a part of block BB: grade 4 hematological toxicity (n = 3) and infectious complications in the form of mucositis (n = 1). There was no evidence of any toxicity among pts received BV as monotherapy. BV in children, adolescents and young adults with primary refractory course and relapses of LH had shown high efficiency, which was not accompanied by significant toxicity.

Key words: Hodgkin's Lymphoma, children, relapse, primary refractory course, treatment methods, brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab, bendamustine

Korsantya M.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 47–52.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 14.01.2020

Принята к печати 18.02.2020

Контактная информация:

Корсантия Майя Нугзаровна, врач-гематолог отделения стационара кратковременного лечения НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: korsantyamaya@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 14.01.2020

Accepted 18.02.2020

Correspondence:

Maya N. Korsantya, MD, Hematologist at the Outpatient department of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: korsantyamaya@mail.ru

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это редкое злокачественное заболевание лимфатической системы, субстратом которого являются клетки Ходжкина и Рид–Штернберга. У первично диагностированных пациентов с классической ЛХ прогноз очень благоприятный, более 80% из них отвечают на терапию первой линии [1–3]. При этом у 5% взрослых пациентов на ранней стадии заболевания и у 30–40% пациентов на продвинутой стадии наблюдается рецидив после проведения терапии первой линии [4, 5]. У детей благодаря современному лечению 5-летняя выживаемость достигает более 85%, остальные пациенты, к сожалению, остаются первично-рефрактерными или рецидивируют [6].

В педиатрическую практику при рефрактерных и рецидивных формах ЛХ активно внедряются новые и эффективные методы терапии – иммуноконъюгаты или «*checkpoint*» ингибиторы, однако оптимальная тактика терапии первично-рефрактерной ЛХ до сих пор не разработана [7].

Основной подход в терапии поздних рецидивов ЛХ – высокодозная химиотерапия (ВДХТ) второй линии (BEACOPP, ABVD, CEP, B-CAV, CEVD, Dexamethasone-EBM), а при первично-рефрактерных и ранних, то есть химиорезистентных рецидивах предпочтительнее проведение иммунотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В последние десятилетия в медицинскую практику постепенно внедряются препараты химиоиммуноконъюгатов, представляющие собой соединение антитела с цитостатиком (ADC – *antibody-drug conjugate*). Это привело к значительному прогрессу в терапии некоторых видов рака, например, злокачественных лимфопролиферативных новообразований, таких как ЛХ, неходжкинские лимфомы, рак молочной железы. Такие препараты предназначены для обеспечения высокоселективного уничтожения опухолевых клеток, при этом минимально воздействуя на нормальные здоровые клетки организма [8–11]. Один из наиболее перспективных препаратов в лечении ЛХ – брентуксимаб ведотин (БВ) – конъюгат антитела к CD30 и антитубулинового агента монометилауристатина Е (ММАЕ).

CD30 – член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), который, по-видимому, является маркером активированных лимфоцитов и имеет лишь ограниченную экспрессию в нормальных клетках. Интересно, что CD30 участвует как в пролиферации клеток, так и в противоположном процессе – апоптозе. Высокий уровень экспрессии CD30 в клетках ЛХ в сочетании с его относительно ограниченным присутствием в нормальных тканях делает его привлекательной молекулярной мишенью. Его важность в патофизиологии ЛХ предполагает также

потенциальную терапевтическую мишень для блокировки передачи сигналов CD30, что реализовано при разработке нового препарата БВ [12]. CD30 – идеальная мишень для терапии на основе ADC, учитывая высокий уровень его экспрессии на специфических опухолевых клетках (включая классические клетки HL и ALCL) и ограниченную экспрессию на нормальных клетках, преимущественно активированных В- и Т-клетках. Кроме того, CD30 последовательно экспрессируется на клетках HL и ALCL, независимо от стадии заболевания и линии терапии [13]. При взаимодействии антитела с CD30-рецепторами на клетках опухоли происходит высвобождение ММАЕ, который разрушает микротубулярную сеть клеток опухоли и приводит к их гибели (рисунки).

Брентуксимаб ведотин – это оптимальная эффективная терапевтическая опция для пациентов с ЛХ, получивших ВДХТ и либо рефрактерных к ней, либо нуждающихся в закреплении ремиссии перед проведением ТГСК [14–16]. Известно, что применение БВ в режиме монотерапии позволяет получить общий полный ответ (полная и частичная ремиссии) в 75% случаев, в том числе полную ремиссию – в 34% [17].

Во 2-й фазе клинических исследований среди 102 пациентов, которые рецидивировали после ауто-ТГСК, получивших в терапии БВ, полная ремиссия была достигнута у 34% пациентов; объем опухоли сократился у 94% пациентов; медиана выживаемости до прогрессирования заболевания составила 5,6 мес. Среди пациентов, которые полностью ответили на терапию БВ, трехлетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составили 73 и 58% соответственно. Среди побочных реакций отмечена только периферическая нейропатия [18]. Эти данные стали основанием для регистрации брентуксимаба ведотина для лечения взрослых пациентов с рефрактерной или рецидивной ЛХ с последующей ауто-ТГСК, а также для пациентов, рефрактерных после нескольких линий терапии и ауто-ТГСК.

В исследовании 3-й фазы (AETHERA) продемонстрировано, что применение БВ после ауто-ТГСК у пациентов, у которых отсутствовала ремиссия перед ауто-ТГСК, наблюдался очень ранний рецидив или первично-рефрактерное течение, улучшает их выживаемость.

Во многих международных исследованиях БВ показал свою высокую эффективность у взрослых пациентов. Группа населения детского и подросткового возраста, получавшая БВ, пока недостаточно изучена для того, чтобы оценить эффективность и токсичность терапии с применением БВ. В связи с этим важны исследования по применению этого препарата в первой линии терапии или при рецидиве после проведения алло-ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых [19].

Бендамустин – уникальный алкилирующий препарат, который также стимулирует апоптоз и вызывает митотическую «катастрофу», то есть имеет свойства как алкилирующего соединения, так и анти-метаболита, что и выделяет его среди других алкилирующих агентов [20]. Бендамустин с 1960-х годов применялся у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом и ЛХ. В исследованиях 2-й фазы среди 36 пациентов с рецидивными и рефрактерными формами ЛХ общий уровень ответа составил 53%, что свидетельствует о бендамустине как о хорошей терапевтической опции для пациентов с рефрактерной и рецидивной ЛХ перед консолидирующим курсом ТГСК [21].

Учитывая результаты, полученные при применении БВ и бендамустина, можно предположить, что их совместное применение будет эффективным вариантом терапии. Такие протоколы для рецидивных

форм ЛХ уже существуют: бендамустин в дозе 90 мг/м², 1–2-й дни, и брентуксимаб ведотин – 1,8 мг/кг, 1 день в 3-недельном цикле. Уровень достижения полной ремиссии при этой комбинации составил 82%, а общий ответ – 94% [22].

Цель исследования: оценить эффективность и токсичность противорецидивной терапии с использованием БВ с последующей ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых с первично-рефрактерными формами лимфомы Ходжкина и у пациентов с рецидивами заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Рисунок

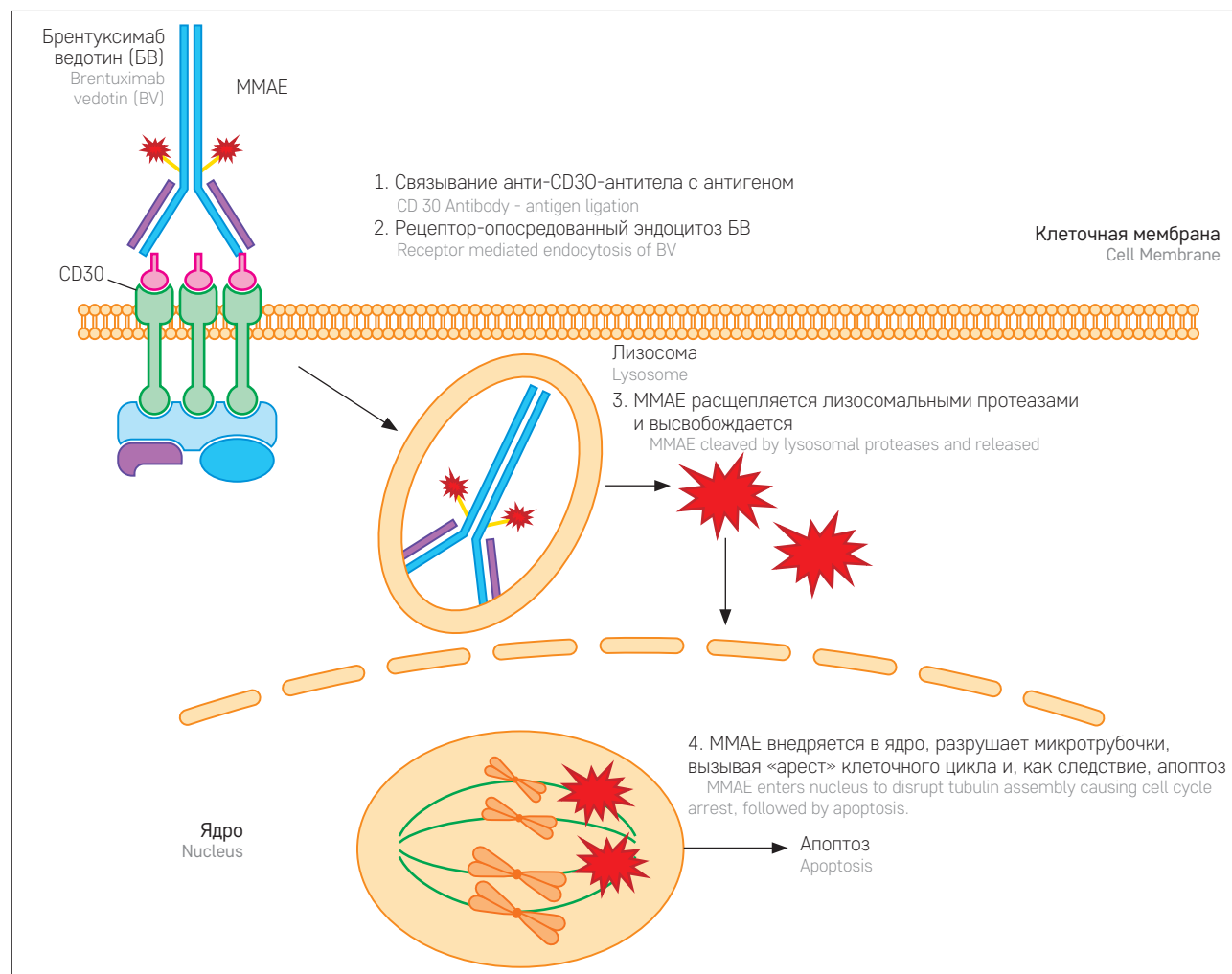
Механизм действия препарата брентуксимаб ведотин

БВ связывается с CD30 на поверхности опухолевых клеток, он транспортируется в лизосому посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза в виде комплекса ADC-CD30. Впоследствии MMAE высвобождается в цитоплазму в результате цепочки реакций разложения белка. Затем MMAE проникает в ядро, где связывается с тубулином, разрушая внутриклеточную микротрубочковую сеть и вызывает остановку клеточного цикла. В результате происходит апоптоз CD30-экспрессирующих опухолевых клеток.

Figure 1

Brentuximab vedotin mechanism of action

As an antibody for CD30, BV then enters cell via endocytosis. In the lysosome, the cytotoxin monomethyl auristatin E gets released. When MMAE enters the nucleus, it disrupts mitosis at the microtubulin level, causing apoptosis.



В клиническое исследование были включены 54 пациента (24 мальчика и 31 девочка) с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ, проходивших терапию, включавшую БВ в разных режимах введения, в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2012 по 2019 год. Возраст пациентов на момент постановки диагноза ЛХ – от 4 до 25 лет (средний возраст – $13,8 \pm 4,4$ года). Характеристики пациентов представлена в *таблице 1*.

Таблица 1

Характеристики пациентов

Table 1

Patient's characteristics

Параметр Attribute	Количество пациентов; n = 54 The number of patients; n = 54
Первично-рефрактерное течение Primarily refractory course	27 (50%)
Ранние рецидивы Early relapse	26 (29,6%)
Поздние рецидивы Late relapse	11 (20,4%)

Всем 54 (100%) пациентам инициально и в рецидиве проводили биопсию пораженного лимфоузла с последующими морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

В рамках противорецидивной терапии 38 (70,4%) пациентам провели блоки IGEV (1–4 курса); остальные получили блоки CHOP и DHAP. В рамках данного исследования использовали комбинацию: брентуксимаб ведотин + дексаметазон + бендамустин (блок BV), а также монотерапию БВ.

Схема блока BV:

Брентуксимаб ведотин: 1,8 мг/кг, внутривенно, за 30 мин, в 1-й день курса. У пациентов с массой тела более 100 кг дозу рассчитывают на 100 кг массы тела. Препарат разводят в 250 мл физиологического раствора или 5%-й глюкозы. В случае токсичности предусмотрена коррекция дозы.

Бендамустин: 120 мг/м², внутривенно капельно, за 60 мин, во 2–3-й дни курса. Препарат разводят в 0,9%-м растворе NaCl.

Дексаметазон: 20 мг/м², внутривенно капельно, за 1 ч, в 1–3-й дни курса; дозу можно разделить на два введения.

Блоки BV, от 1 до 6 введений в дозе, провели 42 (77,8%) пациентам, большинство из них получили 3 курса (3 введения БВ); последующий цикл начинали на 22-й день от окончания предыдущего. Остальные 12 пациентов получали БВ в режиме монотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полный ответ на терапию БВ был достигнут у 37 из 42 пациентов; в дальнейшем они получили ауто-ТГСК, алло-ТГСК или гапло-ТГСК (*таблица 2*). Алло-ТГСК выполнена двум пациентам: у одного был ранний рецидив после ауто-ТГСК, второй – подросток с первичным иммунодефицитом, установленным после терапии БВ. Кроме того, из 12 человек, которые получили БВ в монорежиме, 7 пациентов вышли в полную ремиссию и получили ауто-ТГСК; у двоих отмечена стабилизация состояния, они находятся под наблюдением; двое выпали из-под наблюдения; у одного пациента зарегистрирована прогрессия основного заболевания.

Таблица 2

ТГСК после курсов блока BV

Table 2

HSCT after BV courses

Параметр Attribute	Количество пациентов, n = 42 The number of patients, n = 42
Ауто-ТГСК Auto HSCT	32 (76,1%)
Алло-ТГСК (ПИД) Allo HSCT	2 (4,7%)
Гапло-ТГСК Haplo HSCT	3 (7,2%)
Прогрессия Progression	1 (2,4%)
Неизвестно Unknown	3 (7,2%)
Ждет ТГСК Waiting for HSCT	1 (2,4%)

Таблица 3

Токсичность препарата брентуксимаб ведотин после курсов блока BV

Table 3

BV toxicity after BV courses

Параметр Attribute	Количество пациентов n = 4 (7,4%) The number of patients, n = 4 (7,4%)
Гематологическая токсичность 2–3-й ст. Hematological toxicity 2–3 degrees	3 (75%)
Инфекционные осложнения (мукозит 2–3-й ст.) Infectious complication (mucositis 2–3 degrees)	1 (25%)

Суммарно из 54 человек, получивших БВ в составе блока ВВ или в монотерапии, полный ответ достигнут у 44 (81,4%). В связи с прогрессией/рефрактерностью основного заболевания 7 (12,9%) пациентов перевели на терапию ингибиторами PDL1 (ниволумаб, пембролизумаб, бендамустин). Выбыли из-под наблюдения 3 (5,7%) пациента.

Противоопухолевая активность препарата БВ не сопровождается значительной токсичностью, которая характерна для большинства схем ПХТ, – это важное свойство данного препарата. В нашем исследовании токсичность наблюдалась у 4 (7,4%) пациентов, получавших противорецидивную терапию, включавшую БВ (таблица 3). При этом у 3 пациентов наблюдалась гематологическая токсичность 4-й степени; у одного – инфекционные осложнения в виде мукозита, а не периферическая нейропатия, наиболее часто встречающаяся в других исследованиях [23, 24]. У 12 пациентов, которые получили БВ в монорежиме, токсичность не наблюдалась.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для взрослых пациентов с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ стандартом терапии по-прежнему остается ауто-ТГСК. Залогом успеха ее проведения является достижение ремиссии до ТГСК и снижение токсичности терапии. Однако не все пациенты могут получить вторую и последующие ремиссии с помощью только химиотерапии второй линии. Возможная опция для них – применение таргетных препаратов, таких как БВ, действующих на различные патогенетические механизмы развития ЛХ. Возможность комбинировать эти подходы может стать решающим фактором успешной борьбы с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ.

На сегодняшний день исследования, посвященные терапии пациентов детского возраста с первично-рефрактерной ЛХ и рецидивами ЛХ, немногочисленны. С одной стороны, это объясняется хорошими результатами терапии первой линии, а с другой – в целом медленным внедрением новых препаратов в практику детской онкогематологии. Исследования по применению БВ у детей с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ крайне необходимы для дальнейшего внедрения данного препарата в детскую онкогематологию.

Во многих исследованиях сообщается о токсичности 1–2-й степени как наиболее частой, что противоречит нашим данным о наличии токсичности 4-й степени у пациентов в нашей выборке. При анализе данных случаев мы пришли к выводу, что гематологическая токсичность была обусловлена предшествующей токсичной ВДХТ и тяжелыми инфекционными осложнениями, что повлекло за собой длительные аплазию кроветворения и восстановление функций костного мозга. Кроме того, токсичность могла быть связана с применением бендамустина в составе блоков ВВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация брентуксимаб ведотин + бендамустин крайне эффективна в терапии рецидивирующей и рефрактерной ЛХ у детей и обладает низкой гематологической токсичностью [25]. У подавляющего большинства пациентов ауто-ТГСК проведена всего лишь после трех курсов ВВ при условии полной метаболической ремиссии по данным позитронной-эмиссионной томографии. Брентуксимаб ведотин эффективен у детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ, а главное – не сопровождается значительной токсичностью, которая характерна при проведении большинства схем противорецидивной полихимиотерапии у детей и молодых взрослых, что позволяет рассматривать БВ в качестве терапии рефрактерных и ранних рецидивов ЛХ у детей и подростков в России.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при спонсорской поддержке благотворительного фонда «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Korsantya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-6890>

Romankova Y.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7977-8998>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Литература

1. Siddiqi T., Thomas S.H., Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Pharmacogenom Pers Med* 2014; 7: 79–85.
2. Deng C., Pan B., O'Connor O.A. Brentuximab vedotin. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (1): 22–7.
3. Montanari F., Diefenbach C. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9 (3): 284–93.
4. Francisco J.A., Cerveny C.G., Meyer D.L., Mixan B.J., Klussman K., Chace D.F., et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomer-

- thyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102 (4): 1458–65.
5. Okeley N.M., Miyamoto J.B., Zhang X., Sunderson R.J., Benjamin D.R., Sievers E.L., et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (3): 888–97.
 6. Schellong G., Dorfell W., Claviez A., Corhols D., Mann G., Scheel-Walter H.G., 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.
 7. Wu H.B., Yeh S.A., Chen H.Y. Brentuximab vedotin treatment for primary refractory Hodgkin lymphoma. *Case Rep Hematol* 2013 Oct 2; 2.
 8. Senter P.D., Sievers E.L. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol* 2012; 30 (7): 631–7.
 9. Domingo-Domenech E., Comai A., Sureda A. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Eur Oncol Haematol* 2015; 11 (1): 21–4.
 10. Engert A. CD30-positive malignant melanomas: time for a change of management? *Haematologia (Budap)* 2013; 98 (8): 1165–8.
 11. Jagadeesh D., Smith M.R. Antibody drug conjugates: changing the treatment landscape of lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 55.
 12. Mei M., Thomas S., Chen R. Management of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma with second-generation antibody-drug conjugates: focus on brentuximab vedotin. *BioDrugs* 2014; 28 (3): 245–51.
 13. European Medicines Agency. ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution: summary of product characteristics. 2016. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 11 Oct 2016.
 14. Gibb A., Jones C., Bloor A., Kulkarni S., Illidge T., Linton K., et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013; 98 (4): 611–4.
 15. Iqbal N., Kumar L., Iqbal N. Update on salvage options in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autotransplant. *ISRN Oncol* 2014; 605691.
 16. Illidge T., Bouabdallah R., Chen R., Gopal A.K., Moskowitz C.H., Ramchandren R., et al. Allogeneic transplant following brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (3): 703–10.
 17. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125 (8): 1236–43. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595801
 18. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., 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 Jun 20; 30 (18): 2183–9.
 19. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T., Aqura E., Holowiecki J., Abidi M.N., et al. AETHERA Study Group. 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.
 20. Gandhi V. Metabolism and mechanisms of action of bendamustine: rationales for combination therapies. *Semin Oncol* 2002; 29: 4–11.
 21. Moskowitz A.J., Hamlin P.A.Jr., Perales M.-A., Gerecitano J., Horwitz S.M., Matasar M.J., et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (4): 456–60.
 22. O'Connor O.A., Lue J.K., Sawas A., Amenual J.E., Deng C., Kalac M., et al. A Phase 1-2 study of brentuximab vedotin (Bv) and bendamustine (B) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) and anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL). *Blood* 2014; 124 (21): 3084.
 23. Ansell S.M. Brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 124 (22): 3197–200.
 24. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., 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 (18): 2183–9.
 25. LaCasce A.S., Bociek R.G. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 132 (1): 40–8.