

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Брентуксимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

Е.А. Демина

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Brentuximab Vedotin: New Possibilities for Treatment of Relapses and Refractory Hodgkin's Lymphomas

EA Demina

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Концепция полной излечимости при лимфоме Ходжкина сформулирована еще в 70-е годы прошлого столетия. Тем не менее у 10–30 % больных развиваются рецидивы, кроме того, не исключается резистентное течение опухоли. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — современный стандарт лечения при рецидивах и рефрактерных формах лимфомы Ходжкина. Однако длительные ремиссии достигаются только у половины этой категории больных. Токсичность эффективных программ терапии первой линии и недостаточная эффективность программ, применяемых при рецидивах и резистентных формах болезни, служат основанием для поиска новых методов лечения этой злокачественной опухоли. Одним из новых подходов к терапии лимфомы Ходжкина стало создание иммуноконъюгата брентуксимаба ведотина. В настоящем обзоре представлены сведения о фармакологии препарата, механизме противоопухолевого действия, а также результаты крупных международных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, лимфома Ходжкина, рецидив, лечение.

Получено: 14 июня 2016 г.

Принято в печать: 17 июня 2016 г.

Для переписки: Елена Андреевна Демина, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7 (499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

Для цитирования: Демина Е.А. Брентуксимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):398–405.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405

ABSTRACT

The concept of total curability of Hodgkin's lymphoma was introduced as early as in 1970s. However, 10–30 % of patients develop relapses; in addition, resistant tumors cannot be excluded. A high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is a modern treatment standard for relapses and refractory Hodgkin's lymphomas. However, long-term remissions are achieved only in a half of these patients. The toxicity of effective first-line treatment regimens and insufficient effectiveness of regimens prescribed for relapses and refractory disease are the reason for further search of new therapeutic options for this malignant tumor. Invention of an immunoconjugate, brentuximab vedotin, became one of the new steps in the treatment of Hodgkin's lymphomas. This review presents data on the pharmacological properties of the drug, the mechanism of the anti-tumor effect, as well as results of large international, randomized clinical trials.

Keywords: brentuximab vedotin, Hodgkin's lymphoma, relapse, treatment.

Received: June 14, 2016

Accepted: June 17, 2016

For correspondence: Elena Andreevna Demina, DSci, Professor, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7 (499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

For citation: Demina EA. Brentuximab Vedotin: New Possibilities for Treatment of Relapses and Refractory Hodgkin's Lymphomas. Clinical oncohematology. 2016;9(4):398–405 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — первое онкологическое заболевание, при котором в середине XX в. была показана возможность излечения, а к началу XXI в. эта злокачественная опухоль из абсолютно смертельной болезни превратилась в одну из самых высококурабельных [1, 2]. Однако не все проблемы в лечении этого заболевания решены к настоящему времени: рецидивы развиваются у 10–30 % больных в зависимости от комплекса прогностических факторов и интенсивности терапии первой линии, а высокая эффективность лечения сопровождается значительной токсичностью, особенно при распространенных стадиях заболевания [2]. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — современный стандарт лечения в случае неудачи терапии первой линии и позволяет достичь длительных ремиссий только у половины этих больных ЛХ. При прогрессировании или раннем рецидиве (в течение 12 мес.) после ВДХТ прогноз становится крайне неблагоприятным: медиана общей выживаемости достигает немногим более года [2, 3]. Токсичность эффективных программ терапии первой линии и недостаточная эффективность современных программ второй линии, которые используются при резистентных формах болезни, определяют необходимость поиска новых методов лечения данной группы больных ЛХ.

За последние 30 лет достижения в исследовании патогенеза опухолевых заболеваний дали новые направления в их лечении. Создание таргетных препаратов позволило значительно улучшить эффективность терапии многих опухолей. Однако для ЛХ создать высокоэффективный таргетный препарат не удавалось, несмотря на наличие специфической мишени на опухолевых клетках.

Популяция опухолевых клеток при классической ЛХ представлена клетками Березовского—Рид—Штернберга, специфичность которых определяется по экспрессии молекулы CD30 на их поверхности. В нормальной клеточной популяции экспрессия CD30 представлена на относительно небольшой части активированных В-клеток, Т-клеток и эозинофилов, поэтому клетки Березовского—Рид—Штернберга являются идеальной мишенью для терапии моноклональными анти-CD30-

антителами [4, 5]. Однако самостоятельный противоопухолевый эффект у двух препаратов моноклональных анти-CD30-антител разных производителей оказался незначительным. Объективный ответ при монорежиме не превысил 6 % (MDX-060) или не отмечался совсем (SGN-30) [6, 7].

Плодотворной оказалась идея использовать моноклональные анти-CD30-антитела (SGN-30) в качестве средства доставки высокоэффективного противоопухолевого соединения непосредственно в опухолевую клетку. Таким новым антимитотическим противоопухолевым соединением оказался монометилауристин Е (ММАЕ), полученный из пептидов оболочки морского моллюска *Dolabella Auricularia*. Противоопухолевая активность ММАЕ в доклинических исследованиях, проведенных на широкой панели клеточных линий опухолей человека, оказалась в 200 раз выше эффективности винбластина, одного из базовых препаратов для лечения ЛХ с аналогичным механизмом воздействия на опухолевую клетку. Однако токсичность ММАЕ была столь же высокой, как и его эффективность, что стало препятствием для его непосредственного клинического применения [8]. Возможность использовать ММАЕ в клинической практике появилась только тогда, когда удалось создать конъюгат — соединить ММАЕ с моноклональным анти-CD30-антителом SGN-30 посредством линкера (рис. 1) [9, 10]. Новый препарат получил название брентуксимаб ведотин (BV).

Механизм действия BV схематично представлен на рис. 2. Конъюгат доставляет цитотоксический агент ММАЕ к клеткам-мишеням. Анти-CD30-антитело связывается с CD30-рецептором на поверхности клеток Березовского—Рид—Штернберга. В результате взаимодействия анти-CD30-антитела с CD30-рецептором конъюгат поступает в клетку и перемещается к лизосомам. В лизосоме ММАЕ высвобождается вследствие разрушения линкера. В клетке ММАЕ ингибирует полимеризацию тубулина, что блокирует переход клетки из фазы G₂ в фазу М клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на этом этапе вызывает апоптоз опухолевой клетки [11, 12].

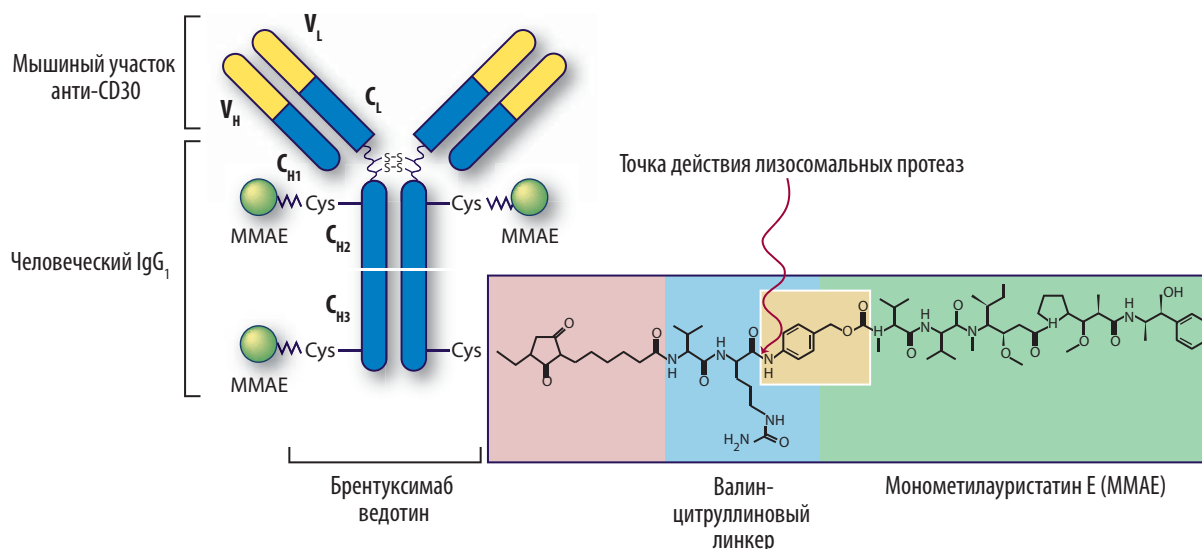


Рис. 1. Брентуксимаб ведотин: схема препарата, формула белкового линкера и монометилауристин Е (цит. по [44])

Fig. 1. Brentuximab vedotin: the drug structure, the formula of a protein linker and monomethyl auristatin E (cited according to [44])

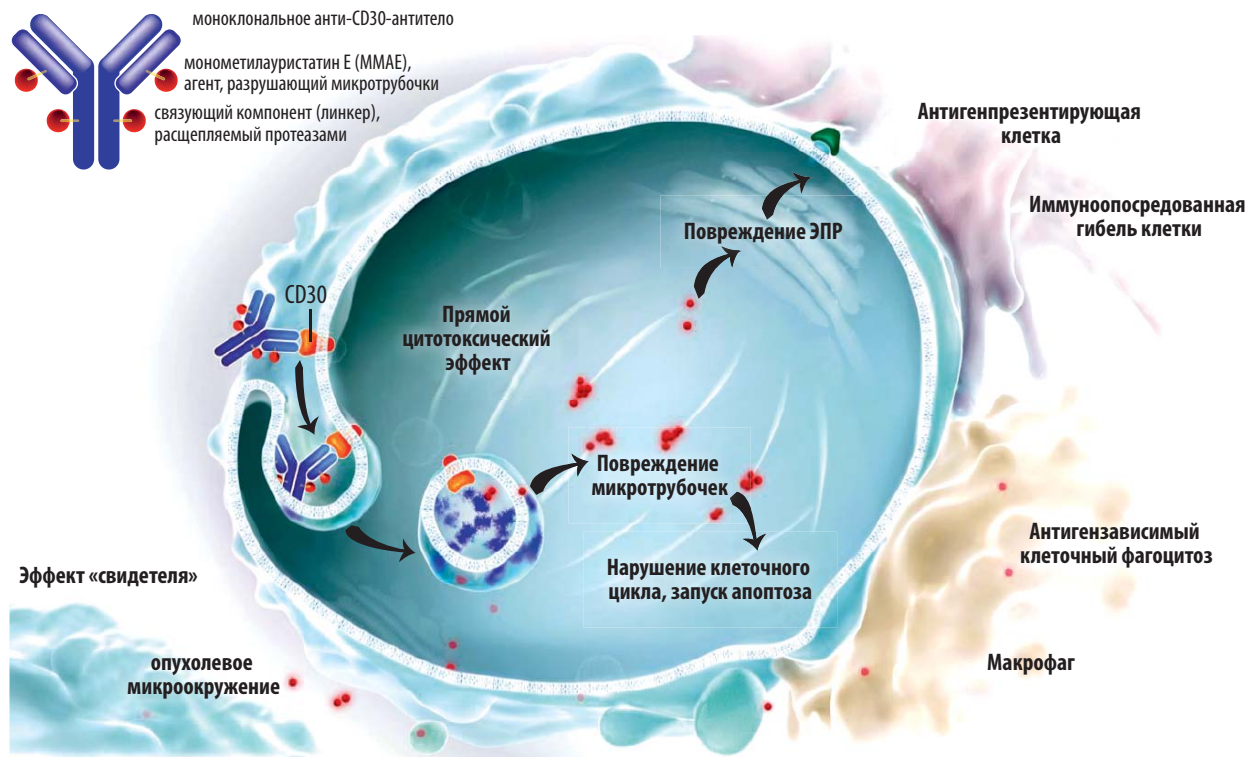


Рис. 2. Первичный механизм действия и опосредованные/вторичные эффекты брентуксимаба ведотина (цит. по [11–16])
ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

Fig. 2. The primary mechanism of action and mediated/secondary effects of brentuximab vedotin (cited according to [11–16])
ЭПР — endoplasmic reticulum.

Кроме первичного (прямого) воздействия ММАЕ на полимеризацию тубулина в опухолевой клетке BV запускает целый каскад опосредованных/вторичных эффектов. Иммуногенная гибель клетки вызывает ряд сигналов, активирующих иммунную систему к распознаванию и уничтожению опухолевой клетки. ММАЕ индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и выработку активных форм кислорода, что приводит к разрушению клетки, в которой был индуцирован стресс ЭПР. При этом поврежденные молекулярные структуры выделяются на поверхность клетки и способствуют активации дендритных и других антигенпрезентирующих клеток [13]. Активация антигенпрезентирующих клеток включает механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности. Клетки, участвующие в реакциях клеточного иммунитета (макрофаги, В-клетки, НК-клетки, фолликулярные дендритные клетки и др.) имеют на своей поверхности Fc-фрагменты рецепторов, стимуляция которых активирует фагоцитарные и цитотоксические клетки, ориентированные на данный фрагмент антитела. Если опухолевая клетка является мишенью этих активированных клеток, она будет уничтожена системой клеточного иммунитета [14]. При ЛХ опухолевые клетки окружены средой клеточных элементов, играющих важную роль в обеспечении выживания и размножения злокачественных клеток. При внутриклеточной доставке цитотоксического агента уже после реализации основного действия ММАЕ фракция свободного ММАЕ диффундирует из погибших CD30-позитивных клеток и обуславливает поражение близлежащего микроокружения опухоли. Кроме того, распространение летального воздействия на соседние клетки микроокружения вызывает «эффект свидетеля» — «эффект летального соседства», не связанный с действием ММАЕ [15, 16].

Первое многоцентровое исследование II фазы по изучению эффективности BV в монорежиме, ставшее базисным, было проведено у 102 больных с рефрактерной/рецидивирующей ЛХ с крайне неблагоприятным прогнозом. Всем больным, включенным в исследование, ранее была проведена ВДХТ с аутоТГСК. После аутоТГСК эффект либо не был достигнут (42 %), либо развился ранний (до 12 мес.) рецидив (58 %), а 11 % пациентов получили ВДХТ дважды [12]. Медиана времени от проведения аутоТГСК до прогрессирования заболевания составила всего лишь 6,7 мес.

BV вводился в дозе 1,8 мг/кг внутривенно в течение 30 мин каждые 3 нед. Всего 16 введений на полный курс терапии. Лечение заканчивалось раньше при прогрессировании заболевания, непреодолимой токсичности или отказе больного от его продолжения. Медиана числа проведенных циклов составила 9 (диапазон 1–16 циклов) [12, 17].

Общий объективный ответ (полные и частичные ремиссии) констатирован у 75 % больных, в т. ч. полные ремиссии (ПР) — у 34 %. У 22 % больных достигнута стабилизация заболевания. Ответ на терапию BV проявлялся достаточно быстро. Медиана времени до достижения объективного ответа составила 5,7 нед. (диапазон 5,1–56 нед.), а медиана времени до ПР — 12 нед. [17]. При достижении ПР максимальный ответ в большинстве случаев был получен к 7-му циклу лечения, однако у отдельных больных констатирован и после 16 циклов [12].

Последний больной, включенный в исследование, закончил всю программу лечения в 2010 г. Оценка отдаленных результатов проводилась, когда длительность наблюдения после получения последней дозы BV последним включенным в исследование больным достигла 5 лет.

Медиана наблюдения составила 35,1 мес. Общая 5-летняя выживаемость во всей группе больных была 41 %, а медиана общей выживаемости — 40,5 мес. vs 1,3 года по предшествующим литературным данным [3, 12, 18, 19]. В группе больных с ПР медиана общей выживаемости не достигнута (3-летняя общая выживаемость 73 %), в группе с частичной ремиссией (ЧР) медиана составила 39,4 мес., а в группе со стабилизацией процесса — 18,3 мес. [19]. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе в целом была 9,3 мес., у больных с ПР она не достигнута (3-летняя выживаемость без прогрессирования 58 %), а в группах с ЧР и стабилизацией 3-летняя выживаемость составила 6,9 и 5,8 % соответственно [19].

Очень важным оказался тот факт, что у 18 больных (25 % всех пациентов с объективным ответом) в срок от 29 до 56,2 мес. (медиана 53 мес.) от первого введения BV не возникало необходимости в проведении иного лечения ЛХ. Из 18 больных у 16 сохраняется ПР: у 4 — после консолидации аллогенной ТГСК (аллоТГСК), а у 12 — без консолидации аллоТГСК [19]. Авторы предлагают рассматривать монотерапию BV в группе больных с резистентным и рецидивирующим течением ЛХ как потенциальный «мост» к аллоТГСК. Всего аллоТГСК в качестве консолидации удалось выполнить 6 больным с ПР, достигнутой при применении BV, а в ПР остаются 4 пациента [12].

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при лечении BV были периферическая сенсорная нейропатия (42 %), усталость (35 %), тошнота (34 %), нейтропения (19 %) и диарея (18 %) преимущественно I–II степени. Значительно реже НЯ достигали III–IV степени выраженности: нейтропения отмечена у 20 % больных, периферическая сенсорная нейропатия — у 8 %, тромбоцитопения — у 8 % и анемия — у 6 % [12, 17]. Большинство НЯ при лечении BV купировалось стандартной поддерживающей терапией. Самое частое НЯ — периферическая сенсорная нейропатия любой степени отмечена у 55 % больных. Медиана времени до проявлений этого НЯ составила 13,2 нед. Следует учитывать, что ММАЕ, один из компонентов BV, ингибирует полимеризацию тубулина в опухолевой клетке, т. е. является мощным антимицротубочковым агентом. Аналогичный механизм воздействия на опухолевую клетку есть и у ряда других препаратов, в т. ч. винкаалкалоидов, что вызывает аналогичные НЯ [20, 21]. Пациенты в этом исследовании были предрасположены к развитию периферической нейропатии, поскольку в предшествующие режимы химиотерапии уже были включены препараты этого класса. У 23 % больных периферическая нейропатия имела место ко времени начала исследования [17]. Несмотря на большой объем предшествующей терапии, у 41 (73 %) из 56 больных явления периферической сенсорной нейропатии после окончания лечения BV были купированы полностью и только у 4 (8 %) остались без улучшения [12].

В целом переносимость лечения хорошая, коррекция дозы BV предпринята лишь у 8 % больных [17].

На основании этого исследования в августе 2011 г. BV зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения больных классической ЛХ после неудачи (прогрессирование или ранний рецидив) ВДХТ с аутоТГСК или при неудаче не менее двух линий

(режимов) полихимиотерапии у больных, не являющихся кандидатами на ВДХТ. В Евросоюзе по этим показаниям BV был зарегистрирован в октябре 2012 г., а в России — в феврале 2016 г.

Полученные в базовом исследовании результаты подтверждает целый ряд исследований, проведенных в разных странах по программе, включающей персонализацию пациентов и выдачу препаратов до регистрации по запросу врача (Named Patient Program) (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, воспроизводимость результатов базового исследования оказалась высокой, что подтверждало высокую эффективность BV при лечении рецидивов/рефрактерных форм ЛХ и послужило основой для целого ряда новых исследований этого препарата.

Наиболее интересные данные были опубликованы в самом большом ретроспективном исследовании по программе Named Patient Program, проведенном во Франции и включившем 240 больных с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ из 89 клиник страны [26, 27]. Лечение BV проводилось в таком же режиме, как в базовом исследовании. Подробный анализ, представленный во французской работе, дополняет данные базового исследования. В исследование были включены больные с крайне неблагоприятным течением ЛХ. Из 240 пациентов 59,2 % получали BV в связи с рецидивом после ВДХТ с аутоТГСК, 37 — в связи с рецидивом после аллоТГСК. У остальных больных в результате нескольких линий предшествующей терапии не удалось достичь ответа, достаточного для выполнения ВДХТ в качестве консолидации [26, 27]. Как и в базовом исследовании, ответ на лечение BV был получен быстро. Медиана числа циклов, достаточных для достижения максимального противоопухолевого ответа, составила 4 (диапазон 1–16 циклов), объективный ответ на лечение на этом этапе констатирован у 60,5 % больных. ПР достигнута у 29,2 % пациентов, неуверенная ПР — у 4,6 %, ЧР — у 7,5 % и стабилизация — у 28,3 %. Медиана общего числа циклов BV в полном курсе лечения достигла 6, но результаты, оцененные после 6 циклов, оказались несколько хуже, чем при оценке ко времени достижения максимального эффекта (после 4 циклов): ПР составили 21,8 %, неуверенные ПР — 2,1 %, ЧР — 9,6 %, стабилизация — 3,3 %, прогрессирование — 54 %. Результаты лечения BV в группе больных с рецидивом после аллоТГСК оказались аналогичными: общий ответ — 60,5 % (ПР, неуверенная ПР, ЧР составили 39,5, 5,3 и

Таблица 1. Результаты применения брентуксимаба ведотина у больных с рецидивами/рефрактерной лимфомой Ходжкина по национальным программам Named Patient Program (цит. по [22])

Исследование	Число больных	Общий ответ, %	Полная ремиссия, %
Базовое A. Younes et al., 2012 [17]	102	75,0	34,0
Германия A. Rothe et al., 2012 [23]	45	60,0	22,0
Англия A. Gibb et al., 2013 [24]	18	72,0	17,0
Италия P.L. Zinzani et al., 2013 [25]	65	70,7	21,5
Франция A. Perrot et al., 2014 [26]	241	58,0	32,0

18,4 % соответственно). Однако эффективность лечения была хуже в группе больных старше 60 лет: объективный ответ был достигнут лишь у 39,3 % пациентов, ПР — у 21,4 %.

Токсичность терапии BV была такой же низкой, как и в базовом исследовании. Лечение в связи с токсичностью прервано лишь у 7,4 % больных.

Медиана выживаемости без прогрессирования во всей группе составила 6,8 мес., почти вдвое больше (11,3 мес.) у больных с объективным ответом и значительно лучше в группе достигших ПР и неуверенной ПР (20,9 мес.; $p < 0,0001$) [26, 27].

Очень важным оказался тот факт, что лечение BV после 5–6 циклов позволило преодолеть резистентность и консолидировать достигнутый эффект после ауто- или аллотрансплантаций у 57 из 240 пациентов, т. е. почти в $\frac{1}{4}$ случаев. Медиана до прогрессирования у больных, получивших консолидацию, была значительно выше и составила 18,8 vs 8,7 мес. у пациентов без консолидации ($p < 0,0001$).

Степень ответа на циторедуктивную терапию во многом определяет эффективность последующей высокодозной консолидации. В связи с этим результаты базового исследования легли в основу поиска возможных комбинаций BV с различными препаратами и схемами второй линии циторедуктивной терапии у больных с рецидивами ЛХ. Непосредственная эффективность даже наиболее распространенных циторедуктивных схем второй линии невысока — менее 50 % ПР, так же как и эффективность BV в монорежиме. Первый опыт сочетания BV со схемами ICE, ESHAP и бендамустином показал возможность достижения значительно большего циторедуктивного эффекта (табл. 2).

На опухолевых клетках Березовского—Рид—Штернберга CD30 обнаруживаются и при рецидивах ЛХ. Это позволило провести повторное лечение BV в группе из 20 больных (14 — ЛХ, 6 — анапластическая крупноклеточная лимфома) с рецидивами после лечения, выполненного в рамках базового исследования. Общий ответ в этой крайне неблагоприятной группе больных достиг 65 % [34].

Проведенный А. Younes анализ литературных данных по применению новых препаратов с различным механизмом действия у больных с резистентным течением ЛХ показал, что BV обладает наибольшей эффективностью как по частоте общего ответа, так и по частоте ПР (рис. 3).

По-прежнему остается актуальной проблема рецидивов после ВДХТ с аутоТГСК. Проведенный ранее анализ показал, что 90 % рецидивов развиваются в течение первых 2 лет, причем в течение 1-го года отмечается 75 % рецидивов [18, 36]. Течение ЛХ у больных с прогрессированием после ВДХТ с аутоТГСК приобретает характер хронического. Стандартные программы лечения у этой категории больных малоэффективны, и большинство из них умирают от прогрессирования заболевания. По этой причине следующим шагом стало изучение возможности использования BV у больных ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с целью воздействовать на минимальную остаточную болезнь. В этой связи было инициировано рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование AETHERA, в котором использовался уже зарегистрированный режим лечения BV [37, 38]. Всего в исследование было включено

Таблица 2. Эффективность сочетания брентуксимаба ведотина с режимами второй линии для индукции ремиссии перед высокодозной химиотерапией с аутоТГСК

Исследование	Число больных	Режим	Полная ремиссия, %
C.H. Moskowitz et al., 2010 [28]	65	ICE	26
A.J. Moskowitz et al., 2013 [29]	46	ICE + BV	73
A.J. Moskowitz et al., 2013 [30]	34	Бендамустин	33
A. LaCasce et al., 2014 [31]	53	Бендамустин + BV	76
J. Aparicio et al., 1999 [32]	22	ESHAP	41
R. Garcia-Sanz et al., 2015 [33]	27	ESHAP + BV	89

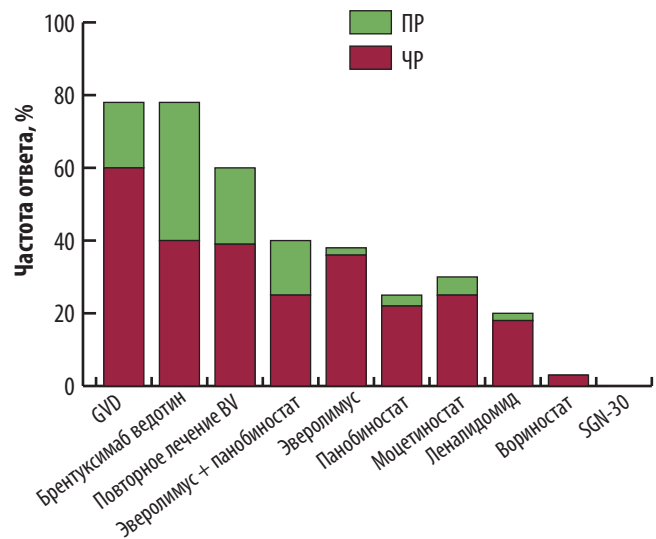


Рис. 3. Активность новых препаратов при рецидивах и рефрактерных формах лимфомы Ходжкина (цит. по [35])
BV — брентуксимаб ведотин; GVD — гемцитабин, винорелбин, пегилированный липосомальный доксорубин; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 3. The activity of novel products in relapses and refractory Hodgkin's lymphomas (cited according to [35])
BV — brentuximab vedotin; GVD — gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin; PR — complete remission; CR — partial remission.

329 больных (165 и 164 пациента в группах, получавших BV и плацебо соответственно). При медиане наблюдения 30 мес. (диапазон 0–50 мес.) 2-летняя выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получавших BV, составила 63 %, а в группе плацебо — 51 %. Медиана выживаемости без прогрессирования также оказалась почти в 2 раза выше (42,9 vs 24,1 мес.; $p = 0,0013$) в группе больных, которым проводилась терапия BV. В процессе лечения прогрессирование констатировано у 15 % больных, получавших BV vs 42 % в группе плацебо (рис. 4) [37, 38]. При более длительном наблюдении 3-летняя выживаемость без прогрессирования незначительно снизилась в группе больных, получавших BV, — до 61 %, в то время как в группе плацебо снижение было более значимым — до 43 % [39, 40]. Различий в общей выживаемости при этих сроках наблюдения не выявлено, поскольку при констатации прогрессирования 85 % больных в группе плацебо получили BV вне рамок протокола [38].

На риск развития рецидивов после ВДХТ с аутоТГСК влияют многие факторы. Наиболее значимыми из них являются время до прогрессирования после первой линии терапии, степень ответа на циторедуктивную

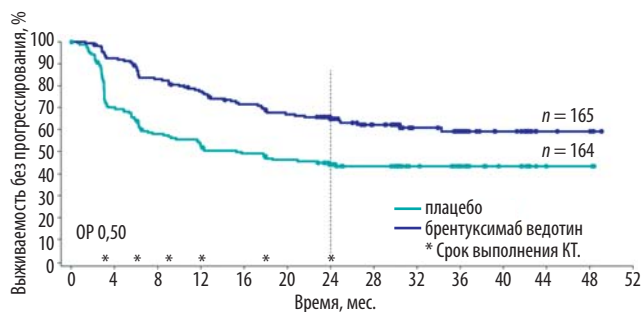


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования у больных лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидивов после проведения ВДХТ с последующей аутоТГСК, получавших брентуксимаб ведотин в сравнении с плацебо (цит. по [39])
КТ — компьютерная томография; ОР — отношение рисков.

Fig. 4. The progression-free survival rates of patients with Hodgkin's lymphoma with a high risk of relapses after HDCT with subsequent auto-HSCT treated with brentuximab vedotin vs. placebo (cited according to [39])
КТ — computed tomography; ОР — hazard ratio.

терапию второй линии, число предшествующих линий терапии, стадия заболевания и симптомы интоксикации при рецидиве, а также число негативных факторов риска и некоторые другие факторы. Многофакторный анализ, выполненный в исследовании AETHERA, показал, что

проведение консолидирующей терапии BV после ВДХТ с аутоТГСК больше влияет на выживаемость без прогрессирования, чем все другие оцененные клинические факторы риска, в т. ч. достижение ПР при рецидивах (рис. 4). Самое большое значение терапия BV для консолидации имела у больных с высоким риском рецидива после ВДХТ, причем значение ее возрастало с увеличением количества факторов риска (рис. 5).

Дополнительно в рамках исследования AETHERA был проведен анализ сравнения качества жизни больных, получавших BV и плацебо. Этот анализ выявил дополнительное преимущество применения BV. В группе получавших BV пациентам реже требовалась госпитализация и симптоматическая терапия, они реже пропускали рабочие дни: медиана составила 15 и 26 дней соответственно [41].

На основании результатов этого исследования в августе 2015 г. FDA одобрило возможность применения BV в качестве препарата для консолидации после аутоТГСК у больных ЛХ с высоким риском рецидива или прогрессирования.

Новые перспективы открываются не только для больных с рецидивами и прогрессированием после ВДХТ, но и для пациентов с резистентным течением ЛХ, которым невозможно выполнить ВДХТ с аутоТГСК. J. Kuruvilla и соавт. представили результаты лечения BV в сочетании с

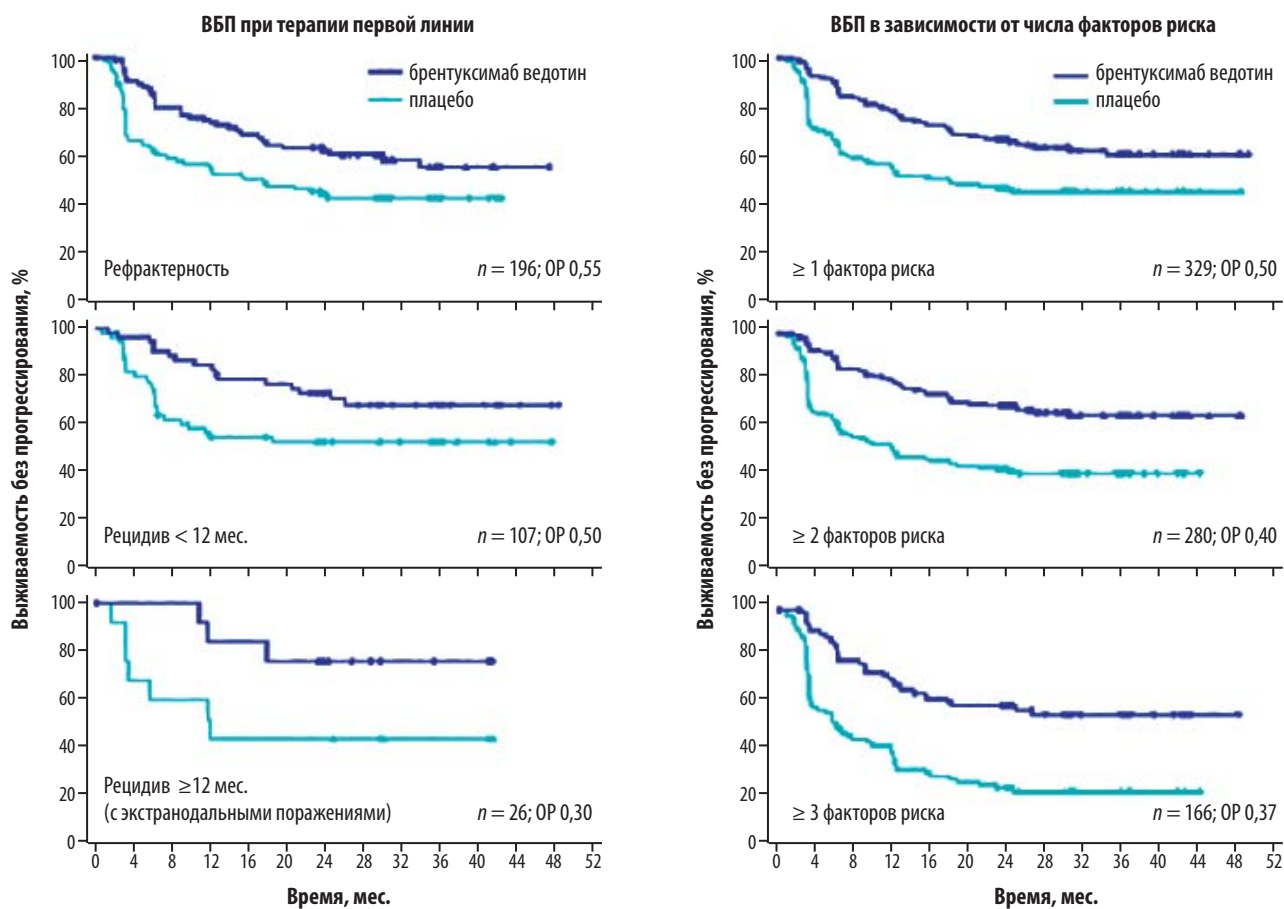


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования у больных лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидивов после проведения ВДХТ с последующей аутоТГСК, получавших брентуксимаб ведотин в сравнении с плацебо; многофакторный анализ в зависимости от факторов риска (цит. по [39])
ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков.

Fig. 5. The progression-free survival rates of patients with Hodgkin's lymphoma with a high risk of relapses after HDCT with subsequent auto-HSCT treated with brentuximab vedotin vs. placebo; a multivariate analysis depending on risk factors (cited according to [39])
ВБП — progression-free survival; ОР — hazard ratio.

бендамустином у 27 больных ЛХ и 1 больного анапластической крупноклеточной лимфомой. В этой крайне неблагоприятной группе больных (медиана линий системной терапии 5, диапазон 1–19) общий ответ составил 63 %: ПР — 15 % и ЧР — 48 % [42].

Опубликованы первые сообщения об эффективном сочетании ВВ с инфузией донорских лимфоцитов у больных с ранними рецидивами после аллоТГСК, что позволило индуцировать опухолеспецифический иммунитет и получить устойчивую ремиссию [43].

Результаты первых исследований по применению ВВ показали новые возможности в повышении эффективности лечения рецидивов и рефрактерных форм ЛХ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Е.А. Демина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимала участия в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Vita VT. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: the 10th David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer*. 1981;47(1):1–13. doi: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<1::AID-CNCR2820470102>3.0.CO;2-2.
- Engert A, Younes A, eds. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. 2nd edition. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg: Springer; 2015. doi: 10.1007/978-3-319-12505-3.
- Horning S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 4): Abstract 118.
- Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al. CD30 (Ki-1) molecule: A new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood*. 1995;85(1):1–14.
- Matsumoto K, Terakawa M, Miura K, et al. Extremely rapid and intense induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 antibody treatment in vitro. *J Immunol*. 2004;172(4):2186–93. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2186.
- Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2764–9. doi: 10.1200/jco.2006.07.8972.
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, 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(2):171–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07740.x.
- Dosio F, Brusa P and Cattell L Immunotoxins and Anticancer Drug Conjugate Assemblies: The Role of the Linkage between Components. *Toxins*. 2011;3(12):848–83. doi: 10.3390/toxins3070848.
- Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, 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.
- Sutherland MSK, Sanderson RJ, Gordon KA, et al. Lysosomal Trafficking and Cysteine Protease Metabolism Confer Target-specific Cytotoxicity by Peptide-linked Anti-CD30-Auristatin Conjugates. *J Biol Chem*. 2006;281(15):10540–7. doi: 10.1074/jbc.M510026200.
- Katz J, Janik JA, Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6428–36. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0488.
- Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival data demonstrating durable responses from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;126(Suppl 23): Abstract 2736. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850.
- Gardai SJ, Epp A, Law C-L. Brentuximab vedotin-mediated immunogenic cell death. *Cancer Res*. 2015;75(15): Abstract 2469. doi: 10.1158/1538-7445.am2015-2469.
- Ofilazoglu E, Stone IJ, Gordon KA. 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.
- Fu L, Xinqun Z, Kim E, et al. Relationship between in vivo antitumor activity of ADC and payload release in preclinical models. *Cancer Res*. 2014;74(19): Abstract 3694. doi: 10.1158/1538-7445.am2014-3694.
- Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750–8. doi: 10.1200/jco.2014.60.3969.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, 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. doi: 10.1200/jco.2011.38.0410.
- Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2531–3. doi: 10.3109/10428194.2013.798868.
- Gopal AK, Chen R, Smith SE, 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.
- Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1633–42. doi: 10.1200/jco.2005.04.0543.
- Swain SM, Arezzo JC. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: Diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6(6):455–67.
- Zinzani PL, Corradini P, Gianni AM, et al. Brentuximab Vedotin in CD30-Positive Lymphomas: A SIE, SIES, and GITMO Position Paper. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2015;15(9):507–13. doi: 10.1016/j.clml.2015.06.008.
- Rothe A, Sasse S, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30 hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood*. 2012;120(7):1470–2. doi: 10.1182/blood-2012-05-430918.
- Gibb A, Jones C, Bloor A, 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. doi: 10.3324/haematol.2012.069393.
- Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*. 2013;98(8):1232–6. doi: 10.3324/haematol.2012.083048.
- Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French name patient program experience in 241 patients. *Haematologica*. 2014;99(s1):498, abstr. S1293.
- Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica*. 2016;101(4):466–73. doi: 10.3324/haematol.2015.134213. Epub 2016 Jan 14.
- Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-Dose Chemo-Radiotherapy for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and the Significance of Pre-transplant Functional Imaging. *Br J Haematol*. 2010;148(6):890–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.
- Moskowitz AJ, Schoder H, Gerecitano JF. FDG-PET Adapted Sequential Therapy with Brentuximab Vedotin and Augmented ICE Followed By Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2013;122(21): Abstract 2099.
- Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, 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.
- LaCasce A, Sawas A, Bociek RG, et al. A phase 1/2 single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma in the first salvage setting: interim results. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(2):S161. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.257.
- Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an Active Regimen for Relapsing Hodgkin's Disease. *Ann Oncol*. 1999;10(5):593–5. doi: 10.1023/A:1026454831340.
- 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: Abstract 582.
- Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014;7(1):24. doi: 10.1186/1756-8722-7-24.
- Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013(1):394–9. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.394.
- Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(10):1065–72. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.06.006.
- Moskowitz CH, Paszkiewicz-Kozik E, Nadamane A, et al. Analysis of primary-refractory Hodgkin lymphoma pts in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. *Hematol Oncol*. 2015;33:165, abstr. 120.
- Moskowitz CH, Nadamane 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)00165-9.

39. Walewski JA, Nademanee A, Masszi T, et al. Multivariate analysis of PFS from the AETHERA trial: a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl): Abstract 8519.

40. Sweetenham JW, Walewski J, Nadamanee A, et al. Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):S19e–S481, abstr. 24. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.11.315.

41. Bonthapally V, Ma E, Viviani S, et al. Healthcare utilization in the AETHERA trial: phase 3 study of brentuximab vedotin in patients at increased risk of residual Hodgkin lymphoma post-ASCT. *Hematol Oncol.* 2015;33:193, abstr. 177.

42. Kuruvilla J, Connors JM, Sawas A, et al. A phase 1 study of brentuximab vedotin (BV) and bendamustine (B) in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) and anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL). *Hematol Oncol.* 2015;33:148, abstr. 090.

43. Theurich S, Malcher J, Wennhold K, et al. Brentuximab Vedotin Combined With Donor Lymphocyte Infusions for Early Relapse of Hodgkin Lymphoma After Allogeneic Stem-Cell Transplantation Induces Tumor-Specific Immunity and Sustained Clinical Remission. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):e59–e63. doi: 10.1200/jco.2012.43.6832.

44. Vaklavas 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.

