

Первичное резистентное течение и рецидивы лимфомы Ходжкина. Предотвратимые потери при «самом излечимом» гемобластозе

Н. В. Жуков^{1,2}

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

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

Контакты: Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

В отличие от большинства злокачественных опухолей при лимфоме Ходжкина (ЛХ) возможность излечения сохраняется и у больных, опухоли которых не ответили на терапию 1-й линии (первичная резистентность или рецидив заболевания). В настоящее время стандартным методом лечения этих пациентов является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ). Однако в РФ этот метод лечения используется значительно реже, чем в развитых странах мира, что обусловлено дефицитом доступных трансплантационных мощностей. Невозможность проведения ТКПГ всем пациентам, нуждающимся в ней, негативно сказывается на общей результативности лечения ЛХ, что требует поиска факторов, позволяющих оптимизировать отбор больных для выполнения ТКПГ. Однако анализ результатов зарубежных и отечественных исследований свидетельствует о том, что единственным фактором, позволяющим адекватно проводить отбор больных на проведение ТКПГ, является ответ опухоли на индукционную терапию (пациенты, находящиеся вне состояния ремиссии, получать ТКПГ не должны). Остальные факторы (вариант течения болезни, проведение терапии 2-й линии в анамнезе) не обладают достаточной степенью надежности для принятия решения об отказе в выполнении ТКПГ. Таким образом, все пациенты, у которых в результате проведения индукционной терапии достигнута ремиссия, должны рассматриваться как кандидаты на выполнение ТКПГ, а единственным способом предотвращения гибели больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ в РФ является увеличение трансплантационной активности (количества трансплантационных центров).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, первично-резистентное течение, высокодозная химиотерапия, трансплантация клеток предшественников гемопоэза

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-60-71

Primary resistant course and recurrence of the Hodgkin's lymphoma. Preventable losses at "most recoverable" hemoblastosis

N. V. Zhukov^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;

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

Not like most malignant tumors, with Hodgkin's lymphoma (HL) the possibility of curing remains at patients, which tumors did not respond to the 1st line therapy (primary resistance or disease recurrence). Nowadays the standard method of treatment of these patients is the high-dose chemotherapy with transplantation of autologous cells of hemopoiesis precursors (TCHP). Anyway, in the RF this treatment method is used much less often than in developed world countries, what is stipulated by the deficit of available transplantation facilities. The impossibility of TCHP administration to all patients, who need it, has a negative impact on the total effectiveness of the HL treatment, requiring to look for factors, allowing to optimize the selection of patients for TCHP. Anyway, the analysis of results of foreign and national research shows, that the only factor, allowing to adequately select patients for TCHP, is the tumor response for the induction therapy (patients off remission should not receive TCHP). Other factors (treatment option, 2nd line therapy in the anamnesis) are not reliable enough to make decision to refuse to perform TCHP. So, all patients, obtaining remission due to the induction therapy, should be considered as candidates for TCHP, and the only method to prevent the peril of patients with recurrences and primary resistant HL course in the RF is the increase of the transplantation activity (number of transplantation centers).

Key words: Hodgkin's lymphoma, recurrence, primary resistant course, high-dose chemotherapy, transplantation of hemopoiesis precursor cells

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) входит в очень немногочисленную до сих пор группу злокачественных новообразований, при которых химиотерапия (ХТ) оказалась способна излечивать большинство больных. Пока при большинстве солидных опухолей и многих гемобластозах онкологи и гематологи с переменным успехом боролись (и продолжают бороться) за дополнительные месяцы выживаемости и проценты ремиссий, созданный в 60-х годах прошлого века режим МОРР (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон) позволил добиться излечения более чем половины больных ЛХ [1]. Достигнутый успех получил свое развитие, и в настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику эффективных программ терапии 1-й линии удается излечить до 90–95 % больных с ранними стадиями заболевания (I–II стадии) и до 80 % больных распространенной ЛХ (III–IV стадии) [2, 3]. Более того, в отличие от большинства злокачественных опухолей, при ЛХ возможность излечения сохраняется и у пациентов, опухоли которых не ответили на терапию 1-й линии (первичная резистентность или рецидив заболевания) [4].

Все это обеспечивает прекрасные общие результаты лечения ЛХ в развитых странах мира. Долговременная общая выживаемость (ОВ) больных по результатам современных исследований превышает 90 % [3, 5], что подтверждается и данными популяционной статистики: так, например, в США соотношение вновь выявленных и умерших за год больных ЛХ составляет 9:1 [6]. Это, к сожалению, разительно отличается от статистики в РФ, где соотношение заболевших и умерших за год больных ЛХ составляет 3:1 (в 2009 г. диагноз «лимфома Ходжкина» был впервые установлен у 3149 человек, а умерло 1044 больных) [7]. С учетом того, что современные режимы 1-й линии освоены отечественными гематологами и активно применяются на территории РФ [8, 9], наиболее вероятно, что причиной смерти большинства больных является ЛХ, не ответившая на терапию 1-й линии, или рецидивы заболевания [8]. Таким образом, неадекватная «терапия спасения» обуславливает ежегодно около 500–700 потенциально предотвратимых смертей больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ, многие из которых находятся в молодом, трудоспособном возрасте.

После неудачи 1-й линии терапии (рецидив или первичная резистентность) излечение больных ЛХ потенциально может быть достигнуто при использовании различных подходов [4].

1. Лучевая терапия (в качестве самостоятельного метода лечения применяется в особых клинических ситуациях).

2. ХТ 2-й линии — использование более интенсивных режимов ХТ, содержащих цитостатики, активные при ЛХ и не входившие в режимы терапии 1-й линии.

3. Высокодозная ХТ с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ).

После публикации результатов 2 рандомизированных исследований, показавших преимущество ТКПГ перед терапией 2-й линии, в развитых странах мира ТКПГ стала терапией выбора у больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ [10–12].

В первом из исследований, проведенном группой BNLI (British National Lymphoma Investigation), 40 пациентов с первично-резистентным течением или рецидивами ЛХ были рандомизированы на получение ТКПГ с режимом кондиционирования BEAM (кармустин, мелфалан, цитарабин, этопозид) или интенсивной ХТ 2-й линии по схеме mini-BEAM (те же цитостатики, но в меньших дозах). Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) больных, получивших ТКПГ, составила 53 % против 10 % в группе, получившей терапию 2-й линии ($p = 0,025$) [13]. В более позднем исследовании GHSG/EBMT (German Hodgkin Study Group и European Group for Blood and Marrow Transplantation) больные, достигшие как минимум частичной ремиссии после проведения 2 циклов dexa-BEAM, распределялись на получение 2 дополнительных циклов dexa-BEAM ($n = 56$) или ТКПГ с использованием режима кондиционирования BEAM ($n = 61$). Трехлетняя выживаемость, свободная от неудач лечения (freedom from treatment failure — FFTF), составила 55 % в группе, получившей ТКПГ, против 34 % в группе, получившей 2 дополнительных курса dexa-BEAM ($p = 0,019$) [14]. Различия в FFTF сохранились и при большем периоде наблюдения за больными: 7-летняя FFTF составила 49 % в группе ТКПГ против 32 % в контрольной группе ($p = 0,02$) [15].

По данным регистра Европейской организации по трансплантации костного мозга (EBMT), в странах Евросоюза при ЛХ проводится около 2500 ТКПГ в год [16]. Однако подобный подход могут позволить себе лишь страны, обладающие достаточными трансплантационными мощностями для выполнения ТКПГ всем нуждающимся. Даже для достижения среднего показателя трансплантационной активности стран, вошедших в регистр EBMT (151 аутологичная ТКПГ на 10 млн населения в год) [16], в РФ необходимо было бы осуществлять более 2100 аутологичных ТКПГ ежегодно. В настоящее время в РФ выполняется менее 1000 ТКПГ всех типов в год, и менее 100 из них — при ЛХ.

Безусловно, оптимальным решением стало бы обеспечение страны достаточным количеством трансплантационных центров. Однако существующая экономическая ситуация вряд ли позволит реализовать подобный вариант решения проблемы, что ставит врачей перед необходимостью осуществлять отбор пациентов на проведение ТКПГ.

Лучшим подходом является отбор больных на лечение с учетом возможности достижения максималь-

ного выигрыша от проведения ТКПГ. Однако, к сожалению, единообразных критериев, позволяющих с уверенностью принять решение о целесообразности (или нецелесообразности) выполнения ТКПГ, не существует. Зарубежными рекомендациями предусматривается проведение ТКПГ всем пациентам с первично-резистентным течением и рецидивами ЛХ, в случае подтверждения сохраняющейся химиочувствительности опухоли (достижение ремиссии в результате проведения индукционной терапии 2-й линии) и получения достаточного для трансплантации количества гемопоэтического материала. Относительная редкость ЛХ (и еще большая редкость неудач 1-й линии лечения, требующих выполнения ТКПГ), а также значимая вариабельность клинических ситуаций (вариант течения болезни, режим предшествующей терапии, чувствительность опухоли к индукционной терапии, биологические особенности и распространенность опухоли и т. д.) затрудняют проведение и интерпретацию больших рандомизированных исследований, посвященных отдельным аспектам выполнения ТКПГ. Наиболее часто в качестве факторов, определяющих потенциальную эффективность ТКПГ при ЛХ, называют вариант течения болезни (рецидив или первично-резистентное течение) и ответ на индукционную терапию (достижение ремиссии перед ТКПГ). Однако являются ли эти факторы достаточно надежными для принятия решения о целесообразности (или, наоборот, о нецелесообразности) проведения ТКПГ? Результаты имеющихся исследований в этой области оказались достаточно противоречивы.

Вариант течения болезни как фактор отбора больных для проведения трансплантации аутологичных клеток предшественников гемопоэза

Трансплантация аутологичных клеток предшественников гемопоэза при первом химиочувствительном рецидиве лимфомы Ходжкина

Использование ТКПГ у больных с химиочувствительными рецидивами ЛХ подтверждено наибольшей доказательной базой. Оба рандомизированных исследования, показавших преимущество ТКПГ перед терапией 2-й линии, включали в основном подобных пациентов: все больные имели химиочувствительную опухоль (перед ТКПГ в результате индукционной терапии у них была достигнута ремиссия), поводом для ТКПГ у большинства из них являлся рецидив заболевания (за исключением нескольких пациентов с первично-резистентным течением ЛХ, включенных в исследование BNLI).

При подгрупповом анализе исследования GHSG/EBMT было показано, что наиболее оправданным применением ТКПГ является у больных с ранним рецидивом ЛХ, так как терапия 2-й линии (даже такими интенсив-

ными режимами, как dexa-VEAM, использовавшимися в исследовании) практически не приводит к излечению: среди больных с ранним рецидивом, получивших только терапию 2-й линии, 3-летняя FFTF составила лишь 12 %, в то время как в группе, получившей ТКПГ, — 41 % ($p = 0,008$) [14]. Подтвердил значительное улучшение FFTF у больных с ранним рецидивом и анализ, проведенный при увеличении времени наблюдения: 7-летняя FFTF больных с ранним рецидивом, получивших ТКПГ, составила 42 %, в контрольной группе — 12 % ($p < 0,01$) [15]. Высокая эффективность ТКПГ у больных с ранним чувствительным рецидивом ЛХ подтверждается и рядом больших нерандомизированных исследований [17–19] и метаанализами [20, 21].

В отношении использования ТКПГ у пациентов с первым поздним рецидивом существует более сдержанная позиция, что обусловлено относительно благоприятным прогнозом этих больных вне зависимости от варианта лечения [22, 23]. Проведение стандартной терапии 2-й линии позволяет добиться 40–55 % долговременной ОВ, однако зачастую излечение пациентов с поздними рецидивами не происходит, и длительная ОВ достигается за счет последовательного применения различных режимов 2-й линии при развитии очередного рецидива [24, 25].

При подгрупповом анализе исследования GHSG/EBMT было показано, что среди больных с поздними рецидивами, получивших только терапию 2-й линии, 3- и 7-летняя FFTF составляет 44 %. Таким образом, 44 % пациентов с поздними химиочувствительными рецидивами были излечены проведением терапии 2-й линии [14, 15]. Однако и у больных с поздними рецидивами результаты в группе ТКПГ были значимо лучше по сравнению с терапией 2-й линии — 3-летняя FFTF составила 75 %, 7-летняя — 63 % ($p = 0,025$ для 3-летних результатов, $p = 0,07$ — для 7-летних) [14, 15], что позволяет большинству экспертов рассматривать ТКПГ как терапию выбора и при первом позднем химиочувствительном рецидиве [4, 10–12].

Трансплантация аутологичных клеток предшественников гемопоэза при множественных рецидивах лимфомы Ходжкина

Проблему множественных рецидивов перед выполнением ТКПГ в настоящее время можно считать российской, так как в большинстве развитых стран ТКПГ проводится при первом же рецидиве ЛХ. К сожалению, многие пациенты в России не могут получить терапию своевременно (по факту первого рецидива) в связи с дефицитом трансплантационных мощностей. Кроме того, у ряда отечественных гематологов и онкологов еще сохраняется представление о ТКПГ при ЛХ лишь как о «терапии отчаяния» [26, 27]. В связи с этим решение о целесообразности выполнения ТКПГ часто приходится принимать у больных, находящихся во 2-м

и последующих рецидивах заболевания, после использования нескольких режимов терапии 2-й линии.

Информация об эффективности ТКПГ, проведенной во 2-м и последующих рецидивах (больные с множественными рецидивами), весьма ограничена и зачастую противоречива. Большинство зарубежных исследований в этой области относится к 1990-м годам. При этом детальная информация о типе рецидива (поздний, ранний), эффекте, достигаемом на предшествующей терапии (полная ремиссия, частичная ремиссия), в публикациях не приводится.

Согласно результатам наибольшего по количеству наблюдений исследования A. Sureda et al., проведение ТКПГ после 2 и более линий терапии менее эффективно, чем ТКПГ, выполненная у больных, получивших ранее только 1 линию лечения (после первой же неудачи лечения) [28]. Однако это исследование было ретроспективным, а его результаты вступают в определенное противоречие с данными рандомизированных исследований: в обоих исследованиях, послуживших поводом для адаптации ТКПГ при ЛХ [13, 14], при значимых различиях в FFTF и БСВ различий в ОВ между пациентами, получившими в качестве инициального лечения рецидива ТКПГ и терапию 2-й линии, выявлено не было. Наиболее вероятным объяснением этого является то, что часть больных из контрольной группы (получившие в рамках исследования только терапию 2-й линии) в случае 2-го рецидива (или последующих) были спасены за счет «отсроченного» проведения ТКПГ. Кроме того, в исследовании A. Sureda et al. все больные, получившие перед ТКПГ более 1 линии лечения, были объединены в одну группу, а абсолютные различия в выживаемости между пациентами, получившими перед ТКПГ 1 или более 1 линии лечения, были невелики (5-летняя FFTF 53 против 43 % соответственно; $p = 0,043$). В недавно опубликованном нами исследовании, включившем 372 больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ, было показано, что выживаемость больных, получивших ТКПГ после 1-й и 2-й линий лечения, сопоставима (5-летняя FFTF составила 52,6 и 61 %, ОВ — 67 и 71 % соответственно). Статистически значимо худшую ($p < 0,05$) выживаемость имели лишь пациенты, получившие более 2 линий лечения перед ТКПГ (ОВ — 46 %, FFTF — 38,4 %) [29]. Результаты нашего исследования во многом согласуются с данными, полученными некоторыми педиатрическими исследовательскими группами. Так, в исследовании группы DAL/GPON-HD не было показано преимуществ в 10-летней ОВ больных, получивших ТКПГ в качестве консолидации 2-й ремиссии, по сравнению с пациентами, получившими в качестве инициального лечения рецидива/первичной резистентности лишь терапию 2-й линии (5-летняя ОВ — 66 и 65 % соответственно). Однако использование терапии 2-й линии (без ТКПГ) для лечения последующих рецидивов

значимо ухудшало ОВ по сравнению с пациентами, у которых на этом этапе была использована ТКПГ (6-летняя ОВ — 29 и 52 % соответственно) [22]. Результаты этого исследования позволили использовать в педиатрической практике более «мягкий» подход, предусматривающий проведение ТКПГ лишь во 2-м рецидиве заболевания [30].

Однако, кроме потенциального влияния на отдаленные результаты ТКПГ, выполнение большего объема предшествующего лечения может приводить к накоплению токсичности, препятствовать получению достаточного количества клеток предшественников гемопоэза для применения ТКПГ, продленному восстановлению кроветворения после трансплантации [31–33] и неприемлемо для пациентов, не достигших полной ремиссии в результате терапии 2-й линии и/или имеющих крайне высокий риск рецидива, даже в случае достижения ремиссии (первично-резистентное течение, ранний распространенный рецидив) [22, 29, 30]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что при технической невозможности выполнения ТКПГ при первой неудаче лечения она может быть отсрочена до 2-го рецидива заболевания у больных, имеющих благоприятный прогноз. Более длительная отсрочка в выполнении ТКПГ (проведение более 2 линий терапии) приводит к ухудшению результатов лечения. При этом факт проведения терапии 2-й линии в анамнезе не должен являться поводом для отказа в выполнении ТКПГ больным, опухоли которых сохранили химиочувствительность (в результате проведения индукционной терапии удалось добиться ремиссии).

Трансплантация аутологических клеток предшественников гемопоэза при первично-резистентном течении лимфомы Ходжкина

Отдельную проблему при лечении ЛХ представляют пациенты с первично-резистентной опухолью. Общепринятым определением первичной резистентности является недостижение ремиссии или прогрессирование в процессе терапии 1-й линии или в течение 3 мес после ее окончания. Считается, что эти пациенты имеют наиболее неблагоприятный прогноз [10–12], однако данная группа больных достаточно разнородна, что обусловлено неодинаковыми критериями подтверждения первичной резистентности в различных исследованиях. В ряде работ для отнесения пациента к категории первично-резистентных в обязательном порядке необходимо доказательство факта прогрессирования заболевания и/или морфологическая верификация жизнеспособности остаточной опухоли. В других исследованиях для этого было достаточно факта недостижения полной ремиссии на фоне терапии 1-й линии. Очевидно, что во втором случае существует определенная вероятность включения в исследования больных,

не имеющих жизнеспособной остаточной опухоли (т. е. полностью излеченных предшествующей терапией, однако имеющих остаточные очаги, представленные фиброзом). В последние годы для доказательства наличия остаточной опухоли стали использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с последующей морфологической верификацией или без нее [10], однако этот подход пока еще редко используется в РФ.

Однако даже с учетом некоторого различия в определениях первичной резистентности считается, что ТКПГ у больных с первично-резистентным течением менее эффективна, чем у пациентов с рецидивами ЛХ. Кроме того, формализованных доказательств преимуществ ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ нет, так как в оба рандомизированных исследования, послуживших поводом для адаптации этого метода при ЛХ, эти больные практически не включались [13, 14]. В ряде случаев в отечественных центрах это служит причиной отказа в выполнении ТКПГ больным с первично-резистентным течением заболевания в пользу пациентов с рецидивами, имеющих более благоприятный прогноз.

Однако больные с первично-резистентным течением ЛХ практически не имеют шансов на излечение при использовании для их лечения только терапии 2-й линии [34]. При этом, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, результаты по использованию ТКПГ у данной категории больных выглядят гораздо более обнадеживающими, чем полученные в исследованиях, посвященных 2-й линии терапии. В ретроспективном исследовании J.W. Sweetenham et al. [35] были проанализированы результаты ТКПГ у 175 больных, не достигших как минимум частичной ремиссии на фоне терапии 1-й линии. Перед проведением ТКПГ 100 пациентов получили индукционную терапию с использованием одного из режимов 2-й линии, но ее эффективность была крайне невысока (стабилизация – 66 %, прогрессирование – 34 % больных). Таким образом, больные имели не просто первично-резистентную опухоль, многие из них оказались резистентны и к индукционной терапии. Проведение ТКПГ позволило добиться полной ремиссии у 30 % пациентов, 5-летняя ОВ составила 36 %, выживаемость без прогрессирования – 32 %.

По данным регистра аутологичных трансплантаций костного мозга и периферических стволовых клеток США, оценивавшего результаты ТКПГ у 122 больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших лечение до 2000 г., 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 38 %, а ОВ – 50 % [36]. Одноцентровые исследования, проведенные в 1990-х годах, также подтверждают эффективность ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ – в большинстве из них сообщается о достижении 4–5-летней БСВ на уровне 35–50 % [37–39].

Германской группой по изучению ЛХ (GHSG) были ретроспективно проанализированы результаты различных вариантов терапии спасения у 206 больных с первично-резистентным течением ЛХ [40]. Пятилетняя FTF и ОВ для всей группы пациентов составили 17 и 26 % соответственно. Для 86 больных, получивших ТКПГ, данные показатели составили 42 и 48 % соответственно. К вопросу о целесообразности проведения ТКПГ пациентам с первично-резистентным течением заболевания исследователи обращались и в последние годы. Так, S.D. Smith et al. [41] проанализировали результаты ТКПГ у 214 пациентов с ранним рецидивом и первично-резистентным течением ЛХ. Первичная резистентность в данном исследовании определялась как морфологически подтвержденное наличие остаточной опухоли, прогрессирование на лечении или рецидив в течение 3 мес после окончания терапии. В качестве терапии 1-й линии все больные получали режим АВВД, однако у многих после неудачи лечения проводились попытки использования терапии 2-й линии: в среднем перед принятием решения о ТКПГ больные получили 2 линии ХТ. Шестилетняя БСВ всех больных, включенных в исследование, составила 45 %, ОВ – 55 %. При однофакторном анализе пациенты с первичной резистентностью имели статистически значимо худшие отдаленные результаты ТКПГ, чем больные с ранним рецидивом ЛХ. Однако при многофакторном анализе вариант течения болезни (первичная резистентность или ранний рецидив) потерял свою статистическую значимость: факторами, определяющими результаты ТКПГ, оказались наличие экстранодального поражения и массивные (более 5 см) опухолевые очаги на момент принятия решения о ТКПГ.

Особый интерес представляет исследование С.Н. Moskowitz et al. [42], в которое были включены только больные с морфологически подтвержденной жизнеспособной опухолью после завершения терапии 1-й линии ($n = 75$). При медиане наблюдения 10 лет БСВ больных, ответивших на индукционную терапию, составила 60 %, ОВ – 66 %. В случае, если ТКПГ проводилась пациентам, не ответившим на индукционную терапию, результаты были значимо хуже ($p < 0,001$): 10-летняя БСВ составила 19 %, ОВ – 17 %. В ретроспективном исследовании N. Puig et al., включившем 175 больных, было показано, что в случае достижения ремиссии в результате индукционной терапии отдаленные результаты ТКПГ не различаются в зависимости от варианта течения болезни, послужившего поводом для выполнения ТКПГ. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования пациентов с первично-резистентным течением заболевания составила 49 %, больных с рецидивами – 67 % ($p = 0,21$), ОВ – 75 и 91 % соответственно ($p = 0,097$) [43]. Аналогичные результаты были показаны и в опубликованном нами исследовании: ОВ пациентов не различалась в зависимости от варианта

течения болезни, послужившего поводом для выполнения ТКПГ (рецидив, первичная резистентность), и зависела лишь от ответа на индукционную терапию [44].

Таким образом, имеющиеся исследования показывают, что первично-резистентное течение ЛХ не должно являться поводом для отказа в выполнении ТКПГ. В случае ответа на индукционную терапию больные с первично-резистентным течением ЛХ должны рассматриваться как кандидаты на выполнение ТКПГ наравне с пациентами, имеющими химиочувствительные рецидивы ЛХ.

Прогностические системы для предсказания эффективности трансплантации аутологичных клеток предшественников гемопоэза

Как было показано выше, вариант течения ЛХ (первичная резистентность, ранний или поздний рецидив, множественные рецидивы) не может рассматриваться как основной критерий при принятии решения о целесообразности/нецелесообразности выполнения ТКПГ. Исследований, напрямую сравнивающих результаты ТКПГ у больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ, практически нет. При этом даже результаты ТКПГ у больных с формально одним и тем же течением заболевания (рецидив, первичная резистентность) могут очень значительно различаться от исследования к исследованию. Так, например, как было сказано выше, в исследовании С.Н. Moskowitcz et al. [42] БСВ больных с морфологически доказанным первично-резистентным течением ЛХ составила 60 %, в то время как в других исследованиях, во многих из которых даже не требовалось морфологического подтверждения жизнеспособной опухоли для констатации первичной резистентности, она не превышала 25–40 % [35, 36, 45]. Очевидно, что столь значимые различия в выживаемости между исследованиями обусловлены дополнительными (к варианту течения заболевания) факторами прогноза. Более того, в ряде исследований, все же включавших одновременно больных с рецидивами и первично-резистентным течением, отмечается, что при проведении многофакторного анализа вариант течения болезни теряет свое прогностическое значение [28]. В некоторых исследованиях вообще не отмечается различий в выживаемости после ТКПГ у больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ [44, 46, 47]. Но даже по данным исследований с наиболее «пессимистичными» результатами лечения больных с первично-резистентным течением заболевания доля пациентов, излеченных в результате проведения ТКПГ, не столь мала, чтобы использовать этот фактор для принятия решения об отказе в ее выполнении.

В связи с недостаточной прогностической точностью отдельных признаков многие исследователи сконцентрировались на разработке прогностических

систем, позволяющих выделить группы, значимо различающиеся по эффективности ТКПГ, однако ни одна из них не стала общепринятой.

Группа Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM) выполнила ретроспективный анализ данных 218 пациентов, получивших ТКПГ в связи с рецидивом ЛХ. Согласно результатам анализа, независимое негативное влияние на выживаемость больных имели 2 признака: длительность ремиссии после инициальной терапии ≤ 12 мес и наличие очагов экстранодального поражения. Четырехлетняя ОВ больных, имеющих 0, 1 или 2 из перечисленных признаков, составила 93, 59 и 43 % соответственно [17]. Однако в практической деятельности подобное распределение имеет достаточно ограниченное применение (возможно, лишь в отношении стратификации пациентов при проведении исследований), так как и 43 % длительной выживаемости, с нашей точки зрения, вполне оправдывают проведение ТКПГ. Польза же от выполнения ТКПГ в группе наиболее благоприятного прогноза (т. е. локализованный поздний рецидив) представляется весьма сомнительной, так как подобные пациенты имеют прекрасные результаты и при менее агрессивном подходе к лечению, зачастую вообще не включающем ТКПГ [15, 22].

В другом исследовании, включившем 357 больных, получавших ТКПГ по поводу 1-го рецидива заболевания, неблагоприятными факторами оказались: III–IV стадия на момент инициального диагноза, использование лучевой терапии в качестве компонента исходного лечения, продолжительность 1-й ремиссии ≤ 12 мес и отсутствие ремиссии в результате проведения индукционной терапии. Для пациентов с 0–1 фактором негативного прогноза 5-летняя FTF составила 71 %, при наличии 2 факторов — 51 %, в то время как при наличии 3 и более факторов этот показатель составил лишь 18 % [48]. Очевидно, что использование ТКПГ у больных с неблагоприятным прогнозом, определяемым данным набором признаков (3 и более неблагоприятных признака), оказалось малоэффективно. Однако при детальном анализе исследования прогностическая ценность комплексной оценки анализируемых показателей вызывает сомнения. Так, при использовании только одного из показателей, включенных в модель, удается гораздо более точно выделять больных с неблагоприятным прогнозом: выживаемость пациентов, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, составила лишь 11 % (в случае же, если этот признак использовался в качестве компонента прогностической шкалы, выживаемость наиболее прогностически неблагоприятной группы составила 18 %).

Рядом других исследовательских групп на основе анализа собственных данных были предложены другие прогностические системы, учитывающие, кроме вышеперечисленных факторов, размер опухолевых очагов, количество экстранодальных очагов, состояние

пациента, наличие анемии и т. д. [23, 38, 49, 50]. Однако величина абсолютного различия между группами в пределах одного исследования не зависела напрямую от количества прогностических факторов, заложенных в модель (большее количество факторов не всегда приводит к более точной стратификации пациентов на прогностические группы).

Несмотря на это, некоторые исследовательские группы предлагают использовать разработанные ими прогностические модели для выбора тактики лечения, предлагая больным из неблагоприятных групп более интенсивную терапию [51–53]. К сожалению, исследования, посвященные риск-адаптированной терапии, предусматривающей интенсификацию лечения, оказались весьма небольшими (порядка 100 пациентов в каждом), а результаты лечения больных из неблагоприятной подгруппы не столь значимо отличались от результатов лечения подобных пациентов в исследованиях, предусматривающих менее интенсивный подход. В связи с этим необходимость тандемной ТКПГ или интенсификации индукционной терапии ставится под сомнение многими рекомендациями [4, 30, 41, 54, 55].

Таким образом, до настоящего времени нет универсальной системы, позволяющей предсказать отдаленные результаты ТКПГ с достаточной для принятия клинических решений точностью. Вероятно, что спектр прогностических факторов, выявленных в различных исследованиях, зависел от того, что входило в модель и каковы были дополнительные (не анализировавшиеся) характеристики пациентов, включавшихся в исследование. Учитывая, что ТКПГ является лишь этапом в лечении больных с неблагоприятным прогнозом ЛХ, многие предшествующие этапы проходят вне трансплантационных центров и могут быть недоступны для анализа. Например, часть пациентов могла просто не направляться в трансплантационные центры в силу быстрого прогрессирования заболевания, тяжелого общего состояния и т. д., хотя больные и подходили под формальные критерии отбора на ТКПГ [40]. От доли подобных пациентов, включенных или, наоборот, не включенных в исследование, часто могут зависеть его суммарные результаты. Возможно, с этим связаны худшие результаты ранних исследований по ТКПГ: надежда на высокую эффективность метода приводила к назначению терапии пациентам, которым в настоящее время в выполнении ТКПГ отказывают.

Ответ на индукционную терапию как фактор отбора больных на трансплантацию аутологичных клеток предшественников гемопоэза

Основным фактором прогноза, отмечаемым практически всеми исследователями, является ответ опухоли на терапию, непосредственно предшествующую ТКПГ, — индукционную терапию. Влияние этого фактора является столь значимым, что большинство меж-

дународных рекомендаций не предусматривают выполнение ТКПГ больным, находящимся вне состояния ремиссии (химиорезистентное заболевание). В исследованиях, в которые все же включались пациенты с химиорезистентной опухолью, однозначно показано, что результаты ТКПГ у них значительно хуже, даже в случае использования более агрессивного подхода к лечению [49, 52].

Одной из проблем, возникающих при оценке статуса ремиссии перед ТКПГ (в качестве прогностического фактора), является неоднозначность критериев достижения ремиссии как биологического эквивалента отсутствия жизнеспособной опухолевой ткани. Кроме того, сами критерии достижения ремиссии и ее определение значительно менялись со временем [56–58]. Как показано при инициальной терапии ЛХ, особенно при массивном поражении на момент начала лечения, у ряда больных сокращения размеров опухолевых очагов, достаточного для констатации ремиссии, не происходит, однако очаги не содержат жизнеспособной опухоли. Похожие проблемы отмечаются и при оценке эффективности терапии 2-й линии (индукционной терапии) [59, 60]. Возможность же морфологического подтверждения ремиссии существует далеко не всегда. С учетом важности для дальнейшей тактики лечения (принятие решения о смене терапии 2-й линии, возможности осуществления ТКПГ), точности оценки статуса ремиссии предпринимались многочисленные попытки унификации критериев ответа на лечение. Однако до недавнего времени неоднозначность критериев, основанных на методах визуализации, сохранялась.

В связи с этим в дополнение к методам визуализации для оценки ремиссии на сегодняшний день расширяется использование функциональных исследований, оценивающих особенности метаболической активности тканей и позволяющих более точно дифференцировать остаточный фиброз и жизнеспособную опухоль. Ранее с этой целью в некоторых исследованиях использовалась сцинтиграфия с радиоактивным галлием. В настоящее время все большее значение среди функциональных исследований приобретает ПЭТ с меченой радиоактивным фтором глюкозой. Самостоятельных исследований, посвященных предсказательной роли ПЭТ у больных, получающих ТКПГ при ЛХ, немного, но их данные свидетельствуют о достаточно высокой чувствительности и специфичности метода. Ретроспективное исследование результатов ТКПГ у 211 больных выявило существенные различия в безрецидивной и ОВ в зависимости от результатов функционального исследования (ПЭТ или сцинтиграфии с галлием) перед ее выполнением. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 69 и 23 % для больных с накоплением и без накопления радиофармпрепарата (РФП) в остаточных очагах соответственно. Трехлетняя ОВ составила 87 и 58 % соответственно [61].

В более современный анализ включили данные 153 больных с рецидивом и первично-резистентным течением ЛХ, которым в случае достижения ремиссии на основании изменения размеров опухолевых очагов после индукционной терапии по схеме ICE проводилась ТКПГ. Пятилетняя БСВ составила 31 % у больных с сохраняющимся накоплением РФП в остаточной опухоли и 75 % – при отсутствии его накопления [53].

В связи со все большей доступностью ПЭТ представляется оптимальным методом оценки ремиссии, так как позволяет упростить принятие решения по сравнению с оценкой размеров опухолевых очагов (констатация ремиссии по факту достижения ПЭТ-негативности вне зависимости от размера остаточных очагов). Однако и этот метод сохраняет недостатки, присущие методам визуализации: сохранение накопления РФП не свидетельствует однозначно о бесперспективности выполнения ТКПГ. Даже у больных с сохраняющейся после проведения индукционной терапии активностью опухоли по данным ПЭТ возможно достижение излечения в результате проведения ТКПГ. В связи с этим в настоящее время данные ПЭТ во многих клиниках адаптируются выборочно: у части больных пытаются достичь ПЭТ-негативного статуса, но некоторым пациентам, достигшим ремиссии по данным визуализационных исследований, проводят ТКПГ и при сохраняющейся активности остаточной опухоли [62]. Таким образом, функциональные исследования (в частности, ПЭТ) представляются более удобными, чем оценка размеров опухолевых очагов, но при этом не бесспорными в отношении точности прогноза эффективности ТКПГ методами.

Роль индукционной терапии

Как было показано выше, достижение ремиссии на фоне индукционной терапии перед ТКПГ является основным фактором прогноза ее эффективности. Очевидным является и то, что возможность достижения ремиссии зависит от противоопухолевой эффективности выбранного индукционного режима [63, 64]. Однако к понятию «эффективность» индукционного режима у больных, которым планируется проведение ТКПГ, предъявляется гораздо больше требований, чем просто высокая частота достижения ремиссий. Основой индукционной терапии является обеспечение возможности проведения ТКПГ в дальнейшем. Обладающий высокой противоопухолевой активностью режим индукции может приводить к серьезной токсичности, истощению резервов кроветворения, что затрудняет или делает невозможным последующее проведение ТКПГ даже в случае достижения ремиссии (подтверждения химиочувствительности опухоли). В связи с этим, кроме частоты непосредственных эффектов, индукционный режим должен обладать приемлемой и, по возможности, не кумулятивной токсичностью,

не истощающей резервы пациента перед выполнением трансплантации. Кроме того, режим индукции зачастую является и частью программы мобилизации клеток предшественников гемопоэза в периферическую кровь (для их последующего сбора), в связи с чем режим должен обладать и мобилизующими свойствами или, как минимум, не препятствовать мобилизации. Немаловажным является и то, что трансплантационные центры (и клиники, при которых они организованы) не в состоянии проводить индукционную терапию всем потенциальным кандидатам на выполнение ТКПГ. В связи с этим режим индукции должен быть относительно легко выполним в обычных гематологических (онкологических) отделениях.

В настоящее время существует большое количество режимов 2-й линии, показавших эффективность в отношении вышеперечисленных целей, однако их эффективность в большинстве случаев была оценена лишь в рамках небольших исследований II фазы, и они не сравнивались между собой напрямую. С целью индукции традиционно наиболее часто используются следующие условно выделяемые группы режимов: высокоинтенсивные режимы 2-й линии (по набору цитостатиков совпадающие с наиболее используемым режимом кондиционирования) – режимы mini-VEAM и dеха-VEAM [65, 66]; платиносодержащие режимы (ESHAP, DHAP, ASHAP) и/или ифосфамидсодержащие режимы (ICE, MINE) [45, 67, 68]. В последние годы все более активно стали использоваться режимы на основе новых цитостатиков: гемцитабина, винорелбина, оксалиплатина. Подобные режимы обладают несколько отличающимся спектром негематологической токсичности, вызывают меньшую гемодепрессию, и, возможно, имеют меньшую токсичность в отношении стволовых клеток крови. Однако данные об эффективности и безопасности новых режимов также получены из исследований II фазы, и они не сравнивались напрямую с ранее существовавшими режимами индукционной терапии [69, 70].

Интенсивные режимы 2-й линии (dеха-VEAM, mini-VEAM) до недавнего времени были наиболее распространенными режимами индукции, так как именно они использовались в обоих рандомизированных исследованиях по ТКПГ при ЛХ. Они обладают высокой противоопухолевой активностью (частота достижения ремиссии > 80 %) и потенциально позволяют тестировать опухоль на чувствительность к цитостатикам, входящим в режимы кондиционирования (наиболее часто используемые режимы кондиционирования содержат кармустин и мелфалан). Однако оба режима высокотоксичны. Их использование в рамках рандомизированных исследований о роли ТКПГ в лечении больных ЛХ сопровождалось высокой токсической смертностью, сопоставимой с ранней посттрансплантационной летальностью [13, 14]. В случае выполнения вне

трансплантационных центров переносимость подобных режимов может представлять большую проблему, подвергая пациентов неоправданно большому риску тяжелых осложнений и ограничивая контингент больных, которым может быть проведено подобное лечение. Кроме того, и мелфалан, и препараты нитрозомочевин (кармустин, ломустин), входящие в эти режимы, обладают токсичностью в отношении стволовых клеток крови, что может приводить к снижению эффективности их мобилизации [71]. При этом преимущество интенсивных режимов в отношении отдаленных результатов лечения остается спорным. Так, при ретроспективном анализе использование индукционного режима высокой интенсивности (mini-BEAM) не только не показало преимущество в отношении частоты достижения ремиссий по сравнению с гемцитабинсодержащим режимом GDP (68 против 62 % соответственно; $p = 0,61$), но и сопровождалось статистически значимой меньшей безрецидивной выживаемостью после ТКПГ (74 против 35 %; $p = 0,005$). Кроме того, получение достаточного количества гемопоэтического материала для трансплантации было значимо чаще возможно после проведения режима GDP (73 против 36 % у больных, получивших mini-BEAM) [72]. При непосредственном сравнении большинства режимов 2-й линии при использовании с индукционной целью сопровождаются сопоставимой непосредственной эффективностью (частота ремиссий – 70–90 %), в связи с чем предпочтение все чаще отдается более переносимым и не имеющим негативного влияния на эффективность сбора клеток предшественников гемопоэза платиносодержащим и/или ифосфамидсодержащим режимам.

Некоторые исследовательские группы оценивали результативность высокоинтенсивной последовательной ХТ в качестве индукции перед ТКПГ. Однако эффективность такого подхода нельзя назвать впечатляющей. В одном из исследований эффективность последовательного использования высоких доз ифосфамида, карбоплатина и этопозиды оказалась не выше, чем эффективность стандартного режима ICE, при этом токсичность последовательного режима была гораздо выше [73]. В более современном проспективном рандомизированном исследовании GHSG пациенты, не имевшие прогрессирования заболевания после 2 циклов DNAR, получали ТКПГ (стандартная группа) или ТКПГ про-

водилась после дополнительного интенсифицированного режима индукции. Интенсифицированный режим содержал высокие дозы циклофосфида, метотрексата и этопозиды. Трехлетняя ОВ составила 87 и 80 %, выживаемость без прогрессирования болезни – 72 и 67 %, FTF – 71 и 65 % для стандартной и интенсивной индукционной терапии соответственно. Токсичность и длительность лечения при этом были гораздо выше в группе интенсифицированной терапии. Таким образом, исследование не продемонстрировало никаких преимуществ интенсифицированного подхода [74], что является косвенным свидетельством того, что индукционная терапия является в большей степени «тестом» на химиочувствительность, чем самостоятельной частью лечения, обеспечивающей лучшие результаты ТКПГ. В связи с этим предпочтительным является использование с индукционной целью платиносодержащих или ифосфамидсодержащих режимов, высокоинтенсивные режимы могут рассматриваться как вариант индукционной терапии лишь у пациентов, не ответивших на изначально выбранный режим индукции.

Заключение

В настоящее время ТКПГ является стандартным методом лечения больных с первично-резистентным течением и рецидивами ЛХ, однако в РФ этот метод лечения используется значительно реже, чем в развитых странах мира, что негативно сказывается на общей результативности лечения ЛХ. Единственным фактором, позволяющим в условиях дефицита трансплантационных мощностей проводить отбор больных на проведение ТКПГ, является ответ опухоли на индукционную терапию (пациенты, находящиеся вне состояния ремиссии, получать ТКПГ не должны). Остальные факторы (вариант течения болезни, проведение терапии 2-й линии в анамнезе) не обладают достаточной степенью надежности для принятия решения об отказе в выполнении ТКПГ. Таким образом, все пациенты, у которых в результате проведения индукционной терапии достигнута ремиссия, должны рассматриваться как кандидаты на выполнение ТКПГ, а единственным способом предотвращения гибели больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ в РФ является увеличение трансплантационной активности (количества трансплантационных центров).

ЛИТЕРАТУРА

1. DeVita V.T. Jr, Simon R.M., Hubbard S.M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980;92(5):587–95.

2. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2386–95.

3. 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(27):4548–54.

4. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17.
5. Federico M., Luminari S., Iannitto E. et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(5):805–11.
6. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29.
7. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3 приложение 1). [Axel E.M., Davydov M.I. Cancer statistics in Russia and CIS in 2009. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2011;22(3 Suppl 1). (In Russ.)].
8. Богатырева Т., Столбовой А., Копп М. и др. Лимфома Ходжкина: трудности на пути реализации стандартов лечения и их преодоление. *Врач* 2011;12:34–40. [Bogatyрева T., Stolbovoy A., Copp M. et al. Hodgkin's lymphoma: difficulties encountered in realizing the treatment standards and their overcoming. *Vrach = Physician* 2011;12:34–40. (In Russ.)].
9. Демина Е.А. Дискуссионные вопросы лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Злокачественные опухоли 2013;111(4):18–22. [Demina E.A. Discussion questions treat for advanced stages of Hodgkin's lymphoma. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2013;111(4):18–22. (In Russ.)].
10. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al.; National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(5):589–97.
11. Engert A., Eichenauer D.A., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v168–71.
12. Collins G.P., Parker A.N., Pocock C. et al.; British Society of Blood and Marrow Transplantation. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;164(1):39–52.
13. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051–4.
14. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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(9323):2065–71.
15. Schmitz N., Haverkamp H., Josting A. et al. Long term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Clin Oncol* 2005;23 Suppl 16:6508.
16. Passweg J.R., Baldomero H., Bregni M. et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(9):1161–7.
17. Brice P., Bouabdallah R., Moreau P. et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Société Française de Greffe de Moëlle. Bone Marrow Transplant* 1997;20(1):21–6.
18. Sweetenham J.W., Taghipour G., Milligan D. et al. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(9):745–52.
19. Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997;89(3):814–22.
20. Rancea M., Skoetz N., Monsef I. et al. Fourteenth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group – focus on autologous stem cell transplantation in hematological malignancies. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(14):NP.
21. Rancea M., Monsef I., von Tresckow B. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009411.
22. Schellong G., Dörffel 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(25):6181–9.
23. 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.
24. Salvagno L., Soraru M., Aversa S.M. et al. Late relapses in Hodgkin's disease: Outcome of patients relapsing more than twelve months after primary chemotherapy. *Ann Oncol* 1993;4(8):657–62.
25. Viviani S., Santoro A., Negretti E. et al. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. *Ann Oncol* 1990;1(2):123–7.
26. Филатова Л.В., Тарасенкова А.А., Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. Первично-рефрактерные формы лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии 2012;58(5):627–38. [Filatova L.V., Tarasenkova A.A., Gershanovich M.L., Semiglazova T.Yu. Primary refractory forms of Hodgkin's lymphoma. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2012;58(5):627–38. (In Russ.)].
27. Богатырева Т., Павлов В., Шкляев С. Рецидивы лимфомы Ходжкина: возможности продления жизни без высокодозной химиотерапии. *Врач* 2012;11:5–8. [Bogatyрева T., Pavlov V., Shklyayev S. Recurrent Hodgkin's lymphoma: possibilities for prolonging life without high-dose chemotherapy. *Vrach = Physician* 2012; 11:5–8. (In Russ.)].
28. Sureda A., Arranz R., Iriondo A. et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1395–404.
29. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика (часть II). *Онкогематология* 2014;3:32–40. [Zhukov N.V., Uss A.L., Milanovich N.F. et al. The optimal time for hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma. *International guidelines and real practic in Russia and former USSR countries (Part II). Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;3:32–40. (In Russ.)].
30. Daw S., Wynn R., Wallace H. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Br J Haematol* 2011;152(3):249–60.
31. To L.B., Levesque J.P., Herbert K.E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* 2011;118(17):4530–40.

32. Jantunen E., Kuitinen T., Nousiainen T. Is chemotherapy scoring useful to predict progenitor cell mobilisation in patients with non-Hodgkin's lymphoma? *Bone Marrow Transplant* 2003;32(6):569–73.
33. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. *Онкогематология* 2014;2:37–44. [Zhukov N.V., Uss A.L., Milanovich N.F. et al. The optimal time for autologous hematopoietic progenitor cell transplantation during treatment of Hodgkin's lymphoma. Foreign recommendations and russian experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;2:37–44. (In Russ.)].
34. 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.
35. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lymphoma Working Party. J Clin Oncol* 1999;17(10):3101–9.
36. Lazarus H.M., Rowlings P.A., Zhang M.J. et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 1999;17(2):534–45.
37. Reece D.E., Barnett M.J., Shepherd J.D. et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995;86(2):451–6.
38. Horning S.J., Chao N.J., Negrin R.S. et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997;89(3):801–13.
39. Gianni A.M., Siena S., Bregni M. et al. High-dose sequential chemo-radiotherapy with peripheral blood progenitor cell support for relapsed or refractory Hodgkin's disease — a 6-year update. *Ann Oncol* 1993;4(10):889–91.
40. Josting A., Rueffer U., Franklin J. et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000;96(4):1280–6.
41. Smith S.D., Moskowitz C.H., Dean R. et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *Br J Haematol* 2011;153(3):358–63.
42. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;124(5):645–52.
43. 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(9):1496–502.
44. Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. и др. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичной резистентности и резистентных рецидивах лимфомы Ходжкина. Существует ли равное право на жизнь? Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(3):317–26. [Zhukov N.V., Romyantsev A.G., Uss A.L. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. Is there an equal right to life? *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2014;7(3):317–26. (In Russ.)].
45. Fermé C., Mounier N., Diviné 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(2):467–75.
46. Czyz J., Dziadziuszko R., Knopinska-Postuszuy 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(8):1222–30.
47. Stoneham S., Ashley S., Pinkerton C.R. et al. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Outcome after autologous hemopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(11):740–5.
48. Sureda A., Constans M., Iriondo A. et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005;16(4):625–33.
49. 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(3):616–23.
50. Nademanee A., O'Donnell M.R., Snyder D.S. et al. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995;85(5):1381–90.
51. Brice P., Divine M., Simon D. et al. Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). *Ann Oncol* 1999;10(12):1485–8.
52. Morschhauser F., Brice P., Fermé C. et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5980–7.
53. Moskowitz A.J., Yahalom J., Kewalramani T. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116(23):4934–7.
54. Bartlett N.L. Therapies for relapsed Hodgkin lymphoma: transplant and non-transplant approaches including immunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:245–51.
55. Claviez A., Sureda A., Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S16–24.
56. Rosenberg S.A., Boiron M., DeVita V.T. et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res* 1971;31(11):1862–3.
57. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630–6.
58. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial

- evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68.
59. Canellos G.P. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* 1988;6(6):931–3.
60. Radford J.A., Cowan R.A., Flanagan M. et al. The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1988;6(6):940–6.
61. Jabbour E., Hosing C., Ayers G. et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;109(12):2481–9.
62. Colpo A., Hochberg E., Chen Y.B. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2012;17(1):80–90.
63. Qudus F., Armitage J.O. Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15(2):161–3.
64. Mender J.H., Friedberg J.W. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009;14(4):425–32.
65. Martín 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(1):161–71.
66. Fernández-Jiménez M.C., Canales M.A., Ojeda E. et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory Hodgkin's disease prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 1999;84(11):1007–11.
67. Aparicio J., Segura A., Garcerá S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10(5):593–5.
68. Rodríguez J., Rodríguez M.A., Fayad L. et al. ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood* 1999;93(11):3632–6.
69. Suyarı E., Sucak G.T., Akı Ş.Z. et al. Gemcitabine and vinorelbine combination is effective in both as a salvage and mobilization regimen in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma prior to ASCT. *Ann Hematol* 2011;90(6):685–91.
70. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35–41.
71. Dreger P., Klöss M., Petersen B. et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem. *Blood* 1995;86(10):3970–8.
72. Kuruvilla J., Nagy T., Pintilie M. et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106(2):353–60.
73. Shea T.C., Beaven A.W., Moore D.T. et al. Sequential high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with rituximab for relapsed Hodgkin and large B-cell non-Hodgkin lymphoma: increased toxicity without improvement in progression-free survival. *Leuk Lymphoma* 2009;50(5):741–8.
74. Josting A., Müller H., Borchmann P. et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5074–80.