

Снижение частоты ранних фатальных осложнений высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток-предшественников гемопоэза при лимфоме Ходжкина

Н.В. Жуков^{1,2}, А.Л. Усс³, Н.Ф. Миланович³, В.В. Птушкин², Б.В. Афанасьев⁴, Н.Б. Михайлова⁴, В.Б. Ларионова⁵, Е.А. Демина⁵, Е.Е. Караманешт⁶, Н.Г. Тюрина¹, О.А. Павлова¹, А.Г. Румянцев², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России;

²ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

³Республиканский центр гематологии и трансплантации костного мозга, Минск, Республика Беларусь;

⁴Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

⁵ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН» Москва;

⁶Киевский центр трансплантации костного мозга, Украина

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

Традиционно, опасение риска фатальных осложнений является основным препятствием для направления больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина (ЛХ) в отечественные трансплантационные центры.

Целью данного ретроспективного многоцентрового исследования явилась оценка ранней летальности после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток-предшественников гемопоэза (ТКПГ) в клиниках России, Украины и Республики Беларусь.

Материалы и методы. В исследование были включены 372 пациента, получивших в период с января 1990 по июнь 2013 г. ТКПГ по поводу неблагоприятного течения ЛХ: первичная резистентность 35,5 %, ранний рецидив 30,6 %, поздний рецидив 33,1 %, консолидация первой полной ремиссии 0,8 %.

Результаты. В течение первых 100 дней после ТКПГ погибло 14 (3,8 %) больных, в течение года 31 (8,4 %) пациент. За исследуемый период произошло значимое уменьшение 100-дневной и одногодичной летальности ($p < 0,0001$ для обоих показателей). Среди больных, получивших ТКПГ в 1990–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2013 гг., 100-дневная летальность составила 19,4 %, 6,3 %, 1,1 % и 0,6 % соответственно. Одногодичная летальность за эти же интервалы составила 32,3 %, 14,7 %, 4,5 % и 1,9 % соответственно.

Выводы. В настоящий момент ТКПГ, осуществляемая у больных с неблагоприятным течением ЛХ в отечественных трансплантационных центрах, сопровождается крайне низким риском развития фатальной токсичности.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, высокодозная химиотерапия, трансплантация клеток-предшественников гемопоэза, токсичность

Reduction in incidence of early fatal complications of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma patients

N.V. Zhukov^{1,2}, A.L. Uss³, N.F. Milanovich³, V.V. Ptushkin², B.V. Afanasyev⁴, N.B. Mikhaylova⁴, V.B. Larionova⁵, E.A. Demina⁵, E.E. Karamanesh⁶, N.G. Tyurina¹, O.A. Pavlova¹, A.G. Rumyantsev², A.D. Kaprin¹

¹P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

²Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³National Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Minsk, Belarus;

⁴Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, First Saint Petersburg Pavlov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

⁵N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

⁶Kiev Center of Bone Marrow Transplantation, Ukraine

Traditionally, the concern of fatal complication is a major obstacle to transfer patients with unfavorable course of Hodgkin's lymphoma to national transplantation centers. Early mortality after high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the Russia, Ukraine and Belarus was assessed in this retrospective multicenter study.

Patients and methods. The study included 372 patients with unfavorable course of Hodgkin's lymphoma received HSCT between 01.1990 and 06.2013: 35.5 % patients with primary resistance, 30.6 % with early relapse, 33.1 % with late relapse and 0.8 % during consolidation of first complete remission.

Results. During first 100 days after HSCT died 14 (3.8 %) patients, during first year – 31 (8.4 %) patients. During the study period a significant decrease in the 100-day and 1-year mortality rate was observed ($p < 0.0001$ for both). Among patients received HSCT in 1990–1995, 1996–2000, 2001–2005 and 2006–2013 the 100-day mortality was 19.4 %, 6.3 %, 1.1 % and 0.6 %, respectively. 1-year mortality for the same intervals was 32.3 %, 14.7 %, 4.5 % and 1.9 %, respectively.

Conclusions. Currently HSCT in patients with unfavorable course of Hodgkin's lymphoma in national transplant centers, accompanied by an extremely low risk of fatal toxicity.

Key words: Hodgkin lymphoma, high-dose chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, toxicity

С середины 1990-х годов, когда стали известны результаты 2 рандомизированных исследований, показавших преимущество высокодозной химиотерапии (ХТ) с трансплантацией аутологичных клеток-предшественников гемопоэза (ТКПГ) перед стандартной терапией 2-й линии [1, 2], ТКПГ стала стандартом лечения больных с чувствительными к индукционной ХТ рецидивами лимфомы Ходжкина (ЛХ). Кроме того, несмотря на отсутствие формализованных доказательств преимущества ТКПГ при лечении резистентных рецидивов или первично-резистентных форм ЛХ, данный метод так же стал использоваться у подобных больных, не имеющих, обычно, другой альтернативы на достижение долговременной ремиссии [3, 4].

Однако проведение ТКПГ сопровождалось высокой частотой тяжелой гематологической и органной токсичности, в ряде случаев приводившей к смерти больных. В ранних исследованиях токсическая смертность после ТКПГ при ЛХ достигала 25 % [5], снизившись до 5–10 % в конце 1990-х – начале 2000-х годов [6]. В большинстве случаев причиной гибели больных в раннем посттрансплантационном периоде являлись инфекционно-геморрагические осложнения, возникшие на фоне продленной цитопении, реже пациенты погибали от негематологической токсичности или прогрессирования опухоли.

Однако зарубежные данные не могут быть напрямую экстраполированы на отечественные трансплантационные центры, имевшие на ранних этапах становления достаточно высокие показатели ранней посттрансплантационной летальности [7]. Высокая токсическая смертность, наблюдавшаяся при осуществлении ТКПГ в клиниках России и стран бывшего СССР в начале 1990-х годов, ставила определенный барьер для широкого использования ТКПГ в отечественной практике. В связи с этим ТКПГ зачастую рассматривалась и продолжает рассматриваться лишь как терапия последнего шанса у больных, не ответивших на многократные попытки проведения терапии 2-й линии, особенно если речь идет о ЛХ, воспринимаемой врачами как заболевание с относительно благоприятным прогнозом даже в случае развития рецидива.

Однако ситуация с аутологичной ТКПГ как в отечественной, так и в зарубежной практике за последние годы значительно изменилась, что обусловлено рядом причин:

1. Изменение источника клеток для ТКПГ (клетки-предшественники гемопоэза (КПГ) из периферической крови вместо костного мозга).

2. Появление миелоцитокинов, обеспечивающих более быстрое восстановление кроветворения.

3. Появление и широкая доступность современных средств для борьбы с инфекционными и геморрагическими осложнениями (новые антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты, большая доступность заместительных трансфузий).

4. Изменение критериев отбора больных для проведения ТКПГ.

5. Увеличение опыта и трансплантационной активности отечественных клиник.

Все перечисленные факторы могли потенциально повлиять на риск фатальных ранних осложнений ТКПГ, снизив летальность, ассоциированную с лечением.

Целями данного многоцентрового ретроспективного исследования являлись оценка динамики ранней (100-дневной и одногодичной) посттрансплантационной летальности и выявление возможных причин, влияющих на эти показатели.

Материалы и методы

Критерии отбора

Исследованию подвергались клинические данные больных ЛХ, получивших ТКПГ в период с января 1990 по июнь 2013 г. в 5 трансплантационных центрах России и стран бывшего СССР:

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Республиканский Центр гематологии и трансплантации костного мозга, Минск, Республика Беларусь.

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Российская Федерация.

Киевский центр трансплантации костного мозга, Украина.

ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Российская Федерация.

Для включения в исследование в первичной медицинской документации или в базе данных учреждения, выполнявшего ТКПГ, должны были в обязательном порядке присутствовать данные о наличии у пациента морфологически подтвержденного диагноза ЛХ, о возрасте на момент трансплантации, режиме кондиционирования, типе трансплантата, дате выполнения ТКПГ и дате последнего наблюдения или смерти больного, причине смерти.

Процедура сбора данных

Для получения данных больных, включенных в анализ, производили обработку первичной медицинской документации (истории болезни), результаты которой заносили в разработанные электронные формы MS Excel. Информацию об этапах лечения, проходивших вне учреждений, выполнявших ТКПГ, получали из сопроводительной документации (выписки из истории болезни, эпикризы). Информацию о катанезе больных получали при обследовании пациентов (если пациент оставался под наблюдением учреждения, выполнявшего ТКПГ) или из других источников (паспортные столы, онкологические регистры, контакт с учреждениями, в которых наблюдается пациент, телефонный контроль).

Высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологичных клеток-предшественников гемопоэза

Всем больным, включенным в исследование, проводилась высокодозная ХТ с использованием одного из нижеперечисленных режимов: BEAM (BCNU, мелфалан, цитарабин, этопозид), CBV (циклофосфамид, BCNU, этопозид), CBV + митоксантрон, ТАСС (CCNU, циклофосфамид, цитарабин, 6-тиогуанин), ВЕТСАМ (BCNU, мелфалан, цитарабин, этопозид, циклофосфамид, ТиоТЭФ), тотальное терапевтическое облучение тела + циклофосфамид.

После проведения высокодозной ХТ в сроки, оговоренные стандартным протоколом, специфичным для каждого из режимов, осуществлялась ТКПГ, источником которых являлся костный мозг, периферическая кровь или использовалась комбинация КПГ из костного мозга и периферической крови.

Сопроводительная терапия

Антиинфекционная, противорвотная, обезболивающая и др. терапия и заместительные гемотрансфузии проводились в соответствии со стандартами клиники на время проведения ТКПГ и отдельно не оценивались.

Статистика

Для хранения и первичной обработки данных использовали базу данных MS Excel. Статистический анализ проводили при помощи программы SPSS for Windows, версия 13. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Майера, для анализа непараметрических данных использовали метод хи-квадрат или точный критерий Фишера (в соответствии с требованиями тестов). Средние величины указаны с указанием стандартного отклонения.

Результаты

В исследование было включено 372 пациента (180 мужчин, 192 женщины), медиана возраста которых на

момент ТКПГ составила 28 лет (от 11 до 57 лет). Все больные страдали ЛХ с неблагоприятным прогнозом, определявшимся как первичная резистентность у 132 (35,5 %), ранний рецидив у 114 (30,6 %) и поздний рецидив/множественные поздние рецидивы у 123 (33,1 %). У 3 (0,8 %) больных ТКПГ была проведена в качестве консолидации первой полной ремиссии в связи с исходно неблагоприятным прогнозом заболевания.

До проведения ТКПГ больные получили от 1 до 36 циклов (в среднем $8,56 \pm 4,9$) стандартной ХТ. Количество линий лечения, полученных больными до этого момента, составило от 1 до 6 (в среднем $1,54 \pm 0,79$). Дополнительно перед проведением высокодозной ХТ больные получили от 0 до 6 (в среднем $1,82 \pm 0,9$) циклов реиндукции ремиссии в различных режимах. Подробные характеристики больных представлены в табл. 1.

На момент анализа из 372 больных, включенных в исследование, в различные сроки после ТКПГ погибло 127 (34,1 %) пациентов, 5-летняя общая выживаемость составила 65 %, 10-летняя – 51 % (рис. 1).

В течение первых 100 дней от момента выполнения ТКПГ погибли 14 (3,8 %) пациентов, в срок от 100 дней до года после ТКПГ – 17 (4,6 %) больных. Таким образом, в течение года после ТКПГ суммарно погиб 31 (8,4 %) больной.

Основной причиной 100-дневной летальности являлась токсичность лечения, обусловившая смерть 10 из 14 больных, погибших в этот срок. Смерть 9 из 10 пациентов, погибших от токсичности в течение 100 дней после ТКПГ, была обусловлена инфекционно-геморрагическими осложнениями. Одна пациентка погибла от анафилактического шока. Смерть остальных 4 пациентов, погибших в течение 100 дней после ТКПГ, наступила от быстрого прогрессирования ЛХ.

В более поздние сроки (от 100 до 365 дней после ТКПГ) преобладающей причиной смерти пациентов являлось прогрессирование заболевания, от которого погибли 12 из 17 больных. От осложнений проведенного лечения в этот период умерло лишь 5 пациентов. У 4 из них причиной смерти явились инфекционные осложнения, 1 пациентка погибла от лучевого пневмонита.

Таким образом, смерть от токсичности проводимого лечения в течение первого года от момента выполнения ТКПГ была отмечена у 15 (4 %) больных, из них в течение первых 100 дней после ТКПГ у 10 (2,7 %). Непосредственной причиной смерти 13 из 15 больных, погибших в течение первого года после ТКПГ от токсичности проведенного лечения, являлись инфекционно-геморрагические осложнения.

Однако вероятность погибнуть в раннем посттрансплантационном периоде (как от токсичности проводимого лечения, так и от других причин) значительно различалась в зависимости от времени выполнения ТКПГ

Таблица 1. Характеристики больных, включенных в исследование

Характеристика	Варианты	N (%)
Возраст	< 16	13 (3,5)
	16–39	32 (8,6)
	40–49	8,6)
	> 49	8 (2,1)
Стадия перед ТКПГ	I	8 (2,1)
	II	117 (31,4)
	III	69 (18,5)
	IV	113 (30,5)
	Нет данных	65 (17,7)
В-симптомы перед ТКПГ	Отсутствовали	157 (42,1)
	Присутствовали	146 (39,1)
	Не оценены	69 (18,8)
Количество циклов ХТ, полученных до ТКПГ	< 10	258 (69,4)
	10–19	100 (26,9)
	> 19	13 (3,5)
	Неизвестно	1 (0,3)
Количество линий ХТ, полученной перед ТКПГ	1	203 (54,6)
	2	115 (30,9)
	> 2	31 (8,3)
	Неизвестно	23 (6,2)
Источник КПГ	Костный мозг	54 (14,5)
	Периферическая кровь	286 (76,9)
	Комбинированный трансплантат	32 (8,6)
Режим высокодозной ХТ	BEAM	339 (91,1)
	CBV	20 (5,4)
	Другие	13 (3,5)
Годы осуществления ТКПГ	1990–1995	31 (8,3)
	1996–2000	95 (25,5)
	2001–2005	88 (23,7)
	2006–2013	158 (42,5)

(года трансплантации). Различия высоко статистически значимы — $p < 0,001$ (табл. 2 и рис. 2).

Анализ факторов, потенциально способных повлиять на раннюю посттрансплантационную леталь-

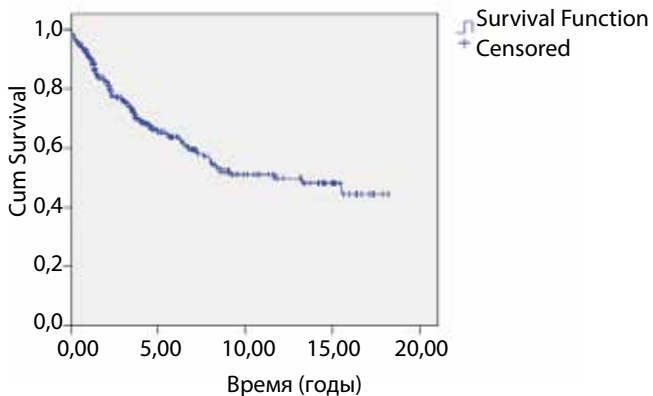


Рис. 1. Общая выживаемость больных, включенных в исследование

ность, выявил, что за указанные периоды времени произошло изменение ряда из них. Значимо чаще в качестве источника гемопоэтического материала стала использоваться периферическая кровь, сократилась длительность глубокой нейтропении и тромбоцитопении, уменьшилась доля больных с первично-резистентным вариантом течения заболевания и больных с распространенным заболеванием при рестадировании перед началом индукционной терапии, произошел отказ от использования других режимов кондиционирования, кроме режима BEAM. Однако практически неизменным осталась интенсивность предлеченности больных на ранних этапах болезни — количество получаемых курсов и линий ХТ, доля больных, получивших большие объемы химиотерапевтического лечения до принятия решения о необходимости трансплантации (табл. 3).

Дискуссия

Результаты нашего ретроспективного многоцентрового исследования однозначно свидетельствуют

Таблица 2. Ранняя посттрансплантационная летальность в зависимости от времени выполнения ТКПГ

Год проведения ТКПГ	1990–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2013
<i>N</i>	31	95	88	158
Общая 100-дневная летальность	6 (19,4 %)	6 (6,3 %)	1 (1,1 %)	1 (0,6 %)
от токсичности	6 (19,4 %)	4 (4,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Общая годовичная летальность	10 (32,3 %)	14 (14,7 %)	4 (4,5 %)	3 (1,9 %)
от токсичности	9 (29 %)	4 (4,2 %)	1 (1,1 %)	1 (0,6 %)

Таблица 3. Изменение факторов, потенциально влияющих на раннюю посттрансплантационную летальность, в зависимости от года выполнения ТКПГ

Год проведения ТКПГ	1990–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2013
Изменение характеристик больных и лечения, предшествовавшего ТКПГ				
Первичная резистентность	48,4 %	40 %	39,8 %	27,8 %
III–IV стадия перед ТКПГ	80 %	60 %	70 %	40 %
Курсов ХТ до ТКПГ (среднее значение)	7,45	9,27	8,89	8,16
Линий ХТ до ТКПГ (среднее значение)	1,33	1,74	1,63	1,42
> 10 курсов стандартной ХТ перед ТКПГ	19,4 %	33,7 %	39,6 %	25,3 %
> 2 линий стандартной ХТ перед ТКПГ	26,7 %	46,4 %	52,4 %	34,4 %
Изменения в процедуре ТКПГ и гематологической токсичности лечения				
Режим кондиционирования ВЕАМ	35,5 %	91,6 %	94,3 %	100 %
Использование КПГ из периферической крови	9,7 %	46,3 %	92 %	100 %
Длительность нейтропении < 0,5 × 10 ⁹ /л (средняя)	22,96 ± 9,2	16,28 ± 6,8	12,04 ± 9,1	9,28 ± 2,1
Длительность тромбоцитопении < 20 × 10 ⁹ /л (средняя)	25,2 ± 14	17,1 ± 13,8	11,8 ± 10,3	8,9 ± 3,4

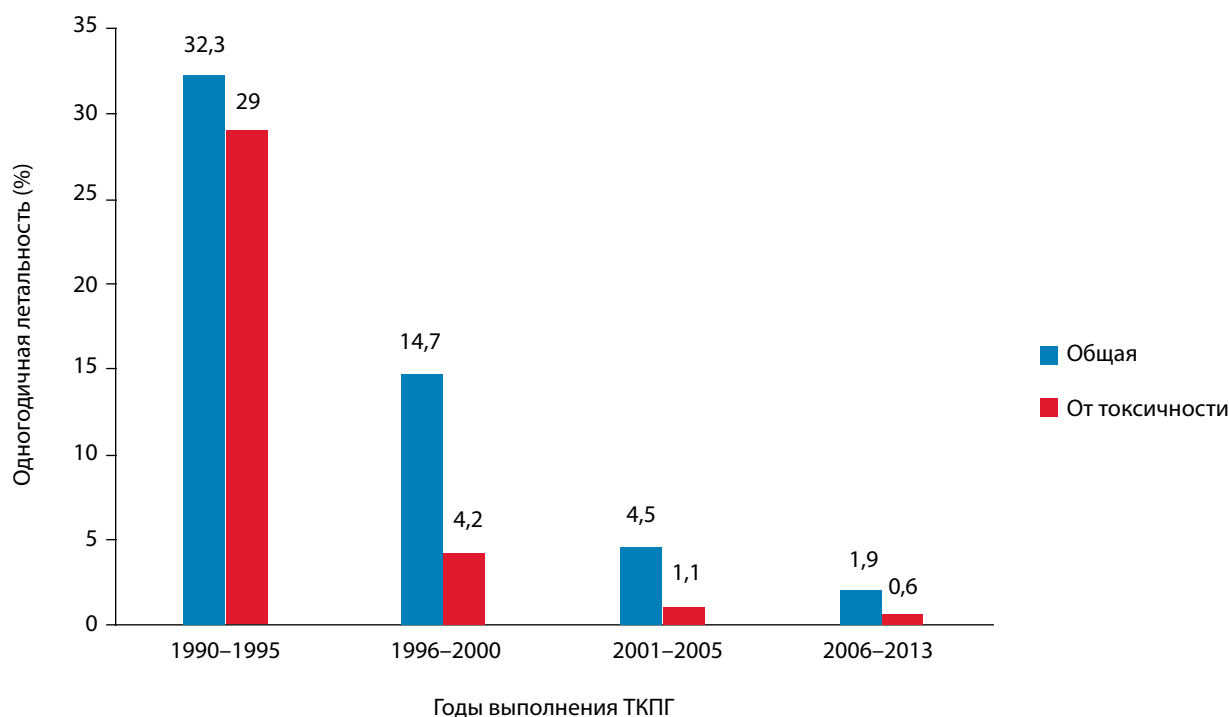


Рис. 2. Динамика годовичной смертности в зависимости от года выполнения ТКПГ

о том, что риск гибели больных ЛХ от осложнений ТКПГ в раннем посттрансплантационном периоде и годовичная летальность после ТКПГ драматически снизились за последние годы. За период с 1990 г. по настоящее время 100-дневная летальность уменьшилась почти в 20 раз, годовичная – в 15 раз. Таким образом, результаты, полученные в нашем исследова-

нии, полностью согласуются с тенденцией, имеющейся в зарубежных клиниках. К настоящему моменту риск погибнуть от токсичности в течение 100 дней после выполнения ТКПГ приближается к нулю, а годовичная смертность от осложнений ТКПГ составляет менее 1 %. Подобные цифры сопоставимы с риском смерти при проведении стандартной ХТ 2-й

линии и даже интенсивных программ 1-й линии лечения.

Потенциально причиной снижения ранней посттрансплантационной летальности могло служить изменение критериев отбора больных для выполнения ТКПГ: снижение доли больных с резистентным течением заболевания и пациентов, получавших большой объем химиотерапевтического лечения до принятия решения об осуществлении ТКПГ. Однако, согласно данным нашего исследования, как среднее количество циклов ХТ перед ТКПГ, так и доля больных, получивших значительный объем ХТ (> 10 циклов лечения), значительно не изменились. Несмотря на то, что в процентном соотношении число пациентов, имевших распространенное заболевание и первично-резистентное течение заболевания, к 2006–2013 гг. значительно уменьшилось, в абсолютном исчислении количество подобных больных даже несколькоросло по сравнению с предыдущими периодами. В связи с этим изменение критериев отбора не может быть причиной (во всяком случае – основной) снижения ранней посттрансплантационной летальности.

Наиболее вероятно, что причиной наблюдаемой тенденции является изменение подходов к проведению высокодозной ХТ, ТКПГ, сопроводительной терапии. Использование КПГ из периферической крови вместо костного мозга, вкупе с широким применением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, привело к очевидному снижению длительности глубокой цитопении, являющейся основным фактором риска развития инфекционно-геморрагических осложнений [8, 9]. Отказ от использования режимов высокодозной ХТ (особенно, содержащих тотальное терапевтическое облучение тела), обладающих высокой органной токсичностью, в пользу режима ВЕАМ, используемого в большинстве зарубежных клиник в качестве режима кондиционирования у больных ЛХ, так же потенциально мог привести к наблюдаемому снижению токсической смертности [10].

Однако существуют и дополнительные причины, которые в силу ограниченности возможностей сбора информации для исследования не могли быть проанализированы, однако представляются весьма очевид-

ными. В 1990-х и начале 2000-х годов арсенал препаратов, которые могли быть использованы для борьбы с инфекционными осложнениями ТКПГ, был крайне скуден. Карбенициллин, цефалоспорины 1–2-го поколения в комбинации с аминогликозидом и амфотерицин В позволяли пациентам пережить первые эпизоды инфекции, однако если на фоне продленной цитопении возникали последующие эпизоды, обусловленные резистентной флорой, препараты для их контроля отсутствовали. В настоящее время спектр антиинфекционных препаратов значимо расширился за счет появления новых цефалоспоринов, карбапенемов, препаратов активных в отношении резистентной грампозитивной флоры, новых классов противогрибковых и противовирусных препаратов. Все это позволяет при необходимости контролировать инфекционный процесс, возникающий на фоне посттрансплантационной цитопении и иммуносупрессии, на протяжении длительного времени. Одновременно повысился и опыт отечественных трансплантационных центров, отработаны алгоритмы сопроводительной терапии, что, по данным зарубежных исследований, является критическим фактором, влияющим на безопасность проведения ТКПГ.

Однако каковы бы ни были причины снижения частоты ранних фатальных осложнений после ТКПГ, очевидным становится, что данная методика в настоящее время обладает вполне приемлемой токсичностью, значимо отличающейся от результатов ранних исследований. И это является дополнительным аргументом для более широкого и раннего (первый рецидив, констатация первичной резистентности) ее применения без многократных предшествующих попыток использовать более привычную, но менее эффективную терапию 2-й линии.

Выводы

В настоящий момент ТКПГ, осуществляемая у больных с неблагоприятным течением ЛХ в отечественных трансплантационных центрах, сопровождается крайне низким риском развития ранней фатальной токсичности, сопоставимым с наблюдаемым в зарубежных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Linch D., Winfield D., Goldstone A. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051.
2. Schmitz N., Sextro M., Pfistner B. HDR-1: high-dose therapy (HDT) followed by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease (HD): final results of a randomized GHSg and EBMT trial (HD-R1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18(Suppl 5):18.
3. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who fail to enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the EBMT. *J Clin Oncol* 1999;17:3101.
4. Lazarus H., Rowlings P., Zhang M. 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;17:534.
5. Goldstone A.H., McMillan A.K. The place of high-dose therapy with haemopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1993; 4 Suppl 1:21–7.
6. 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;89:801–13.
7. Ptushkin V.V., Afanasyev B.V., Zhukov N.V. et al. Efficacy and safety of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients in former USSR countries. Retrospective analysis of data from four transplantation centers in Belarus, Russia and the Ukraine. *Cellular Therapy and Transplantation* 2008;1(1):43–7.
8. Linch D.C., Milligan D.W., Winfield D.A. et al. G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrophil recovery and shortened time in hospital: results of a randomized BNLI trial. *Brit J Haematol* 1997;99(4):933–8.
9. Majolino I., Pearce R., Taghipour G., Goldstone A.H. Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Data. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15(2):509–17.
10. 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.