

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичной резистентности и резистентных рецидивах лимфомы Ходжкина. Существует ли равное право на жизнь?

*Н.В. Жуков^{1,2}, А.Г. Румянцев¹, А.Л. Усс³, Н.Ф. Миланович³, В.В. Птушкин¹, Б.В. Афанасьев⁴,
Н.Б. Михайлова⁴, В.Б. Ларионова⁵, Е.А. Демина⁵, Е.Е. Караманешт⁶,
Н.Г. Тюрина⁷, М.А. Вернюк⁷, А.Д. Каприн⁷*

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, 117997, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, ул. Островитянова д. 1, Москва, Российская Федерация

³ Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга, 220116, ул. Семашко, д. 8, Минск, Республика Беларусь

⁴ Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, ул. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», 115478, Каширское шоссе, д. 23, Москва, Российская Федерация

⁶ Киевский центр трансплантации костного мозга, 03115, пр. Победы, д. 119, Киев, Украина

⁷ ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» МЗ РФ, 125284, 2-й Боткинский проезд, д. 3, Москва, Российская Федерация

РЕФЕРАТ

Цель. Больные с первично-резистентным течением и резистентными к терапии второй линии рецидивами лимфомы Ходжкина (ЛХ) часто получают отказ в выполнении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), мотивируя ее недостаточной эффективностью и высокой токсичностью в данной популяции. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность ВДХТ с аутоТГСК у этой категории больных.

Материалы и методы. В исследование включено 372 больных ЛХ, получивших ВДХТ с аутоТГСК в период с 01.1990 по 06.2013 г. У 132 (35,5 %) пациентов поводом для ВДХТ с аутоТГСК стала первичная резистентность, у 81 (22 %) — рецидив заболевания, резистентный к химиотерапии второй линии (резистентный рецидив). Остальные 159 (42,5 %) больных имели либо рецидив заболевания, по поводу которого они ранее не получали терапию второй линии (рецидив с нетестированной чувствительностью), либо рецидив, оказавшийся чувствительным к ранее проводившейся терапии второй линии (чувствительный рецидив). Эти больные были объединены в группу химиочувствительной ЛХ.

Результаты. При медиане наблюдения 51 мес. (диапазон 1–218 мес.) общая и безрецидивная выживаемость у больных с первично-резистентным течением заболевания, резистентным рецидивом и химиочувствительной ЛХ статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Лишь показатели выживаемости, свободной от неудач лечения, были статистически значимо хуже у больных с первично-резистентным течением: 5-летняя выживаемость — 42 % по сравнению с 58 % у больных с резистентным рецидивом и 60 % с химиочувствительной ЛХ ($p = 0,004$). Показатели 100-дневной летальности, в основном обусловленной токсичностью ВДХТ с аутоТГСК, между группами статистически значимо не различались ($p = 0,2$). Вне зависимости от варианта течения заболевания, послужившего поводом для выполнения ВДХТ с аутоТГСК, отдаленные результаты лечения значимо зависели от ответа на циторедуктивную химиотерапию. Эффект циторедуктивной химиотерапии был оценен у 309 больных. При достижении полной, выраженной частичной или частичной ремиссии 5-летняя общая, свободная от неудач лечения и безрецидивная выживаемость составили 78, 64 и 68 % соответственно. При стабилизации или прогрессировании заболевания на фоне циторедуктивной химиотерапии эти же показатели составили 33, 24 и 52 % соответственно ($p < 0,001$ для общей и свободной от неудач лечения выживаемости; $p = 0,005$ — для безрецидивной).

Заключение. У больных с первично-резистентным течением и резистентными рецидивами лимфомы Ходжкина ВДХТ с аутоТГСК обладает приемлемой эффективностью и ранней летальностью, сопоставимыми с аналогичными показателями у больных с химиочувствительной ЛХ. Это позволяет рассматривать ВДХТ с аутоТГСК в качестве возможного лечебного подхода у больных с первично-резистентным течением и резистентными рецидивами ЛХ. Независимо от исходного течения заболевания основным фактором, определяющим отдаленные результаты ВДХТ с аутоТГСК, является ответ опухоли на циторедуктивную химиотерапию.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичная резистентность, резистентный рецидив.

Принято в печать: 13 апреля 2014 г.

Н.В. Жуков — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета, +7 495 287 6570, Zhukov.nikolay@rambler.ru
 А.Г. Румянцев — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, info@niidg.ru
 А.Л. Усс — д-р мед. наук, руководитель Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга, + 375 17 272 46 35, bmtc@bcsmi.minsk.by

Н.Ф. Миланович — канд. мед. наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга, + 375 17 272 69 90, nataly.milanovich@gmail.com

В.В. Птушкин — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела гематологии/онкологии для подростков и молодежи, vadimvadim@inbox.ru

Б.В. Афанасьев — д-р мед. наук, профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, +7 812 233 0777, bmt@spmu.rssi.ru

Н.Б. Михайлова — д-р мед. наук, заведующая лабораторией трансплантологии, +7 812 234 0616, bmt@spmu.rssi.ru

В.Б. Ларионова — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, +7 499 324 9209, larionova1951@yandex.ru

Е.А. Демина — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, +7 499 324 9089, drdemina@yandex.ru

Е.Е. Караманешт — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением трансплантации костного мозга и интенсивной терапии для взрослых и детей, +380 044 45 22 20, curitiba_bmt@mail.ru

Н.Г. Тюрина — канд. мед. наук, руководитель отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, + 7 495 945 1470, tng-mnioi@mail.ru

М.А. Вернюк — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, + 7 495 945 1470, vernyuk_mnioi@mail.ru

А.Д. Каприн — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» МЗ РФ, + 7 495 945 1935, mnioi@mail.ru

Для переписки: Н.В. Жуков, 117997, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, +7 495 287 6570, Zhukov.nikolay@rambler.ru

Для цитирования: Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л., Миланович Н.Ф., Птушкин В.В., Афанасьев Б.В., Михайлова Н.Б., Ларионова В.Б., Демина Е.А., Караманешт Е.Е., Тюрина Н.Г., Вернюк М.А., Каприн А.Д. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичной резистентности и резистентных рецидивах лимфомы Ходжкина. Существует ли равное право на жизнь? *Клин. онкогематол.* 2014; 7(3): 317–26.

High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cells Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma. Is There an Equal Right to Life?

N.V. Zhukov^{1,2}, A.G. Rumyantsev¹, A.L. Uss³, N.F. Milanovich³, V.V. Ptushkin¹, B.V. Afanas'ev⁴, N.B. Mikhailova⁴, V.B. Larionova⁵, E.A. Demina⁵, E.E. Karamanesh⁶, N.G. Tyurina⁷, M.A. Vernyuk⁷, A.D. Kaprin⁷

¹ Dmitrii Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology under the RF MH, Samory Mashela str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

³ National Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation, Semashko str., 8, Minsk, 220116, Belarus

⁴ R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation under I.P. Pavlov State Medical University, Rentgena str., 12, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

⁵ N.N. Blokhin Cancer Research Center of RAMS, Kashirskoye shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

⁶ Kyiv Center for Bone Marrow Transplantation, prospekt Pobedy, 119, Kyiv, 03115, Ukraine

⁷ P.A. Hertsen Moscow Oncological Research Institute, 2 Botkinskii proezd, 3, Moscow, 125284, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Hodgkin's lymphoma (HL) patients with primary refractory (PRef) course of disease or relapses refractory to the previous 2nd line therapy (RRel) often are not given high-dose chemotherapy with autologous stem cell support (ASCS), and this refuse is motivated by its poor efficacy and high toxicity in this population. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of ASCS in this patient population.

Materials and methods. 372 patients with Hodgkin's lymphoma undergoing ASCS between 01.1990 and 06.2013 were included in the trial. The reason for ASCS was: primary refractory disease in 132 (35.5 %) patients, relapse of the disease resistant to II line chemotherapy (refractory relapse) in 81 (22 %). The remaining 159 patients (42.5 %) either had a relapse for which they received no II line chemotherapy (a relapse with untested sensitivity) or a relapse that proved to be sensitive to previously performed II line therapy (sensitive relapse). These patients were assigned to a chemosensitive HL group.

Results. With a median follow-up of 51 months, the overall survival rate (OS) and the relapse-free survival rate (RFS) did not differ significantly between patients with RRel, PRef and chemosensitive HL group ($p > 0.05$). Only freedom from treatment failure survival (FFTS) was significantly worse in patients with PRef HL (5-yrs EFS 42 % vs 58 % in patients with RRel vs 60 % in patients with chemosensitive HL group; $p = 0.004$). 100-day mortality mostly caused by ASCS toxicity also did not differ significantly between groups ($p = 0.2$). Irrespectively of primary reason for ASCS, long-term ASCS results significantly depended on response to the cytoreductive therapy. The effect of the cytoreductive therapy was assessed in 309 patients. When patients achieved complete, marked partial or partial remission, the 5-year overall survival rate, FFTS, and relapse-free survival rate was 78 %, 64 %, and 68 %, respectively. In patients with stabilization or progression of disease due to the cytoreductive therapy, these parameters were equal to 33 %, 24 % и 52 %, respectively ($p < 0.001$ for OS and FFTS, $p = 0.005$ for RFS).

Conclusion. In patients with primary refractory and refractory relapse of HL, ASCS has acceptable efficacy and early mortality which is comparable to that observed in patients with chemosensitive Hodgkin's lymphoma, thus permitting to consider ASCS a potential therapeutic approach in patients with primary refractory disease and resistant relapses of Hodgkin's lymphoma. Irrespectively of the initial disease course, the tumor response to the cytoreductive therapy is the most important predictive factor for the long-term ASCS results.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cells transplantation, primary resistance, resistant relapse.

Accepted: April 13, 2014

N.V. Zhukov — PhD, Scientific worker of the department for optimization of treatment of adolescents and youths with oncological disorders, Associate Professor of subdepartment of oncology and hematology of pediatric department, +7 495 287 6570, Zhukov.nikolay@rambler.ru

A.G. Romyantsev — DSci, Professor, Academician of RAMN, Director of Dmitry Rogachev Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the RF Ministry of Health, info@niidg.ru

A.L. Uss — DSci, Head of the National Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation, + 375 17 272 46 35, bmtc@bcsmi.minsk.by

N.F. Milanovich — PhD, Head of department of bone marrow transplantation, + 375 17 272 69 90, nataly.milanovich@gmail.com

V.V. Ptushkin — DSci, Professor, Head of department of hematology/oncology for adolescents and youths, vadimvadim@inbox.ru

B.V. Afanas'ev — DSci, Professor, Director of R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, +7 812 233 0777, bmt@spmu.rssi.ru

N.B. Mikhailova — DSci, Head of laboratory of transplantology, +7 812 234 0616, bmt@spmu.rssi.ru

V.B. Larionova — DSci, Professor, Leading scientific worker in the department for chemotherapy of hemoblastoses, +7 499 324 9209, larionova1951@yandex.ru

E.A. Demina — DSci, Professor, Leading scientific worker in the department for chemotherapy of hemoblastoses, +7 499 324 9089, drdemina@yandex.ru

E.E. Karamanesht — DSci, Professor, Head of department of bone marrow transplantation and intensive care for adults and children, +380 044 45 22 20, curitiba_bmt@mail.ru

N.G. Tyurina — PhD, Head of department of high-dose chemotherapy with a bone marrow transplantation unit., + 7 495 945 1470, tng-mnioi@mail.ru

M.A. Vernyuk — PhD, Senior scientific worker of department of high-dose chemotherapy with a bone marrow transplantation unit., + 7 495 945 1470, vernyuk_mnioi@mail.ru

A.D. Kaprin — DSci, Professor, Correspondent member of RAMS, Director of P.A. Herzen Moscow Scientific Research Cancer Institute of the RF Ministry of Health, + 7 495 945 1935, mnioi@mail.ru

Address correspondence to: N.V. Zhukov, Samory Mashela str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation, +7 495 287 6570, Zhukov.nikolay@rambler.ru

For citation: Zhukov N.V., Romyantsev A.G., Uss A.L., Milanovich N.F., Ptushkin V.V., Afanas'ev B.V., Mikhailova N.B., Larionova V.B., Demina E.A., Karamanesht E.E., Tyurina N.G., Vernyuk M.A., Kaprin A.D. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cells Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma. Is There an Equal Right to Life? *Klin. onkogematol.* 2014; 7(3): 317–26 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Применение современных режимов химиотерапии первой линии позволяет излечить около 80–90 % больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), и в настоящее время данное заболевание рассматривается как одна из наиболее благоприятных по прогнозу злокачественных опухолей. Прогноз у больных, не ответивших на первое лечение, или при развитии рецидивов заболевания (особенно ранних) менее благоприятен. Однако использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) позволяет добиться излечения более чем у половины больных с химиочувствительной ЛХ, к которым относят пациентов, отвечавших на проводимую ранее терапию второй линии (чувствительный рецидив), и больных с рецидивом ЛХ, еще не получавших терапии второй линии (рецидив с нетестированной чувствительностью) [1, 2]. Благодаря этому ВДХТ с аутоТГСК стала общепринятым стандартом лечения в обозначенных выше клинических ситуациях.

В то же время существует две категории пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, для которых стандартные подходы до настоящего времени не определены:

1) пациенты с первично-резистентным течением заболевания (отсутствие полной или частичной ремиссии после проведения индукционной терапии первой линии либо прогрессирование на фоне/в ближайший срок после окончания лечения);

2) больные с резистентным рецидивом заболевания (отсутствие полной или частичной ремиссии на фоне терапии второй линии).

Очевидно, что прогноз заболевания у этих больных при проведении стандартной терапии второй и последующих линий неблагоприятный. Лечение в большинстве случаев носит заведомо паллиативный характер [3–7]. Однако отсутствие рандомизированных исследований формально не позволяет признать интенсификацию терапии с выполнением аутоТГСК стандартом лечения таких пациентов, хотя в большинстве международных рекомендаций ВДХТ с аутоТГСК все же рассматривается для этой когорты больных в качестве возможного лечебного подхода. Ряд ретроспективных исследований показывает, что результаты выполнения аутоТГСК у больных с резистентным течением заболевания хуже, чем у пациентов с химиочувствительной ЛХ [8–12]. В связи с этим в некоторых российских клиниках таким больным

нередко отказывают в выполнении аутоТГСК, ссылаясь на ее малую эффективность и высокую токсичность, предпочитая использовать аутоТГСК только у пациентов с химиочувствительной ЛХ, имеющих более высокий шанс на излечение.

Для оценки эффективности и безопасности выполнения аутоТГСК у больных с первично-резистентным течением и резистентными рецидивами ЛХ мы проанализировали результаты лечения этих категорий больных в клиниках России и стран бывшего СССР. Цель исследования — оценить долговременные результаты и токсичность ВДХТ с аутоТГСК у данной категории больных в сопоставлении с результатами лечения пациентов с химиочувствительной ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии отбора

В рамках исследования оценке подвергались клинические данные больных ЛХ, получивших ВДХТ с аутоТГСК в период с января 1990 г. по июнь 2013 г. в 5 трансплантационных центрах России и стран бывшего СССР:

- 1) ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация;
- 2) Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга, Минск, Республика Беларусь;
- 3) Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
- 4) Киевский центр трансплантации костного мозга, Киев, Украина;
- 5) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Российская Федерация.

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

Процедура сбора данных

Для получения данных, включенных в анализ, проводили обработку первичной медицинской документации (истории болезни), результаты которой заносили в разработанные электронные формы MS Excel. Информацию об этапах лечения, проходивших вне учреждений, выполнявших ВДХТ с аутоТГСК, брали из сопроводительной документации (выписки из истории болезни, эпикризы). Информацию о катамнезе больных получали при обследовании пациентов (если пациент оставался под наблюдением учреждения, выполнявшего ВДХТ с аутоТГСК) или из других источников (паспортные столы, онкологические регистры, контакт с учреждениями, в которых наблюдается пациент, телефонный контроль). Временной интервал, за который были предоставлены данные о больных, получавших ВДХТ с аутоТГСК, разли-

чался между клиниками. Институтом детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой и Киевским центром трансплантации костного мозга были предоставлены данные больных, получавших лечение до 2003 г., Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина — до 2006 г., остальные клиники предоставили данные за весь указанный период.

Циторедуктивная и высокодозная химиотерапия, аутоТГСК

Большинству больных перед проведением ВДХТ с аутоТГСК назначалась циторедуктивная химиотерапия, под которой подразумевалось плановое использование одного из режимов второй линии для определения химиочувствительности опухоли и мобилизации клеток-предшественниц гемопоэза пациентам, в отношении которых уже было принято решение о проведении ВДХТ с аутоТГСК. Необходимость проведения циторедуктивной химиотерапии, ее режим, критерии оценки ответа на лечение, так же как и показания к ВДХТ с аутоТГСК и выбор режима кондиционирования, определялись каждой из клиник самостоятельно и не подвергались переоценке в процессе исследования.

Всем больным, включенным в исследование, проводилась ВДХТ с использованием одного из перечисленных ниже режимов кондиционирования: ВЕАМ (кармустин, мелфалан, цитарабин, этопозид), СВУ (циклофосфамид, кармустин, этопозид), СВУ + митоксантрон, ТАСС (ломустин, циклофосфамид, цитарабин, тиогуанин), ВЕТСАМ (кармустин, мелфалан, цитарабин, этопозид, циклофосфамид, тиотепа), тотальное терапевтическое облучение тела + циклофосфамид.

После проведения ВДХТ в сроки, оговоренные стандартным протоколом, специфичным для каждого из режимов кондиционирования, осуществлялась аутоТГСК, источником которых являлся костный мозг, периферическая кровь или использовались ГСК из костного мозга и периферической крови.

Сопроводительная терапия

Противомикробная, противорвотная, обезболивающая и другие виды терапии, а также заместительные гемотрансфузии осуществлялись в соответствии со стандартами клиник на время проведения ВДХТ с аутоТГСК и отдельно не оценивались.

Определения

Под *первичной резистентностью* понималось отсутствие полной или частичной ремиссии после адекватной (на момент проведения лечения) индукционной химиотерапии первой линии либо прогрессирование заболевания на фоне терапии и в течение 3 мес. от времени ее окончания.

Непосредственная эффективность проведенного лечения (достижение ремиссии, стабилизации, прогрессирование) оценивалась в соответствии с критериями, принятыми в конкретном центре на момент проведения терапии, и переоценке перед внесением в базу не подвергалась. Это обусловлено значительным изменением критериев и методов оценки эффекта при ЛХ, произошедшим за анализируемый период, и недоступностью первичных результатов обследований (снимков, описаний) у многих пациентов.

Под *циторедуктивной терапией* подразумевалось плановое использование одного из режимов второй линии

химиотерапии предшествующей ВДХТ (режиму кондиционирования), целью которой было определить чувствительность опухоли и уменьшить опухолевую массу, а также мобилизация клеток-предшественниц гемопоэза.

Под *рецидивом* понимался возврат заболевания после достижения полной или частичной ремиссии при проведении индукционной химиотерапии первой линии, который развился в срок более 3 мес. от времени ее окончания. Для дальнейшего анализа больные с рецидивами распределялись на две группы: резистентный или чувствительный/нетестированный рецидив. В случае, если у пациента было отмечено несколько рецидивов, для распределения в группы оценивался последний (предшествовавший ВДХТ с аутоТГСК) рецидив.

Под *резистентным рецидивом* понималось отсутствие полной или частичной ремиссии после адекватной (на момент проведения лечения) химиотерапии второй линии.

Больные с рецидивом заболевания, по поводу которого до принятия решения о выполнении ВДХТ с аутоТГСК не получали терапию второй линии (*рецидив с нетестированной чувствительностью*), и больные с рецидивом, оказавшимся чувствительным к ранее проводившейся терапии второй линии (*чувствительный рецидив*), были объединены в группу химиочувствительной ЛХ.

Таким образом, для дальнейшего анализа были сформированы три группы больных:

- 1) больные с первично-резистентным течением ЛХ;
- 2) больные с резистентным рецидивом ЛХ;
- 3) больные с химиочувствительной ЛХ.

Все виды выживаемости оценивались от момента проведения ВДХТ с аутоТГСК.

Общая выживаемость оценивалась как время, прошедшее от момента выполнения ВДХТ с аутоТГСК до смерти больного по любой причине или до даты последнего наблюдения за больным.

Безрецидивная выживаемость оценивалась только у больных, достигших полной, выраженной частичной или частичной ремиссии после ВДХТ с аутоТГСК, как время, прошедшее от момента выполнения ВДХТ с аутоТГСК до рецидива заболевания, смерти по любой причине (неблагоприятное событие) или до даты последнего наблюдения за больным. Из всех критериев, характеризующих контроль над болезнью, был выбран именно этот, так как при проведении данного анализа заключения врачей о степени ответа на лечение не пересматривались.

Выживаемость, свободная от неудач лечения, оценивалась как время, прошедшее от момента выполнения ВДХТ с аутоТГСК до неблагоприятного события (недостижение полной или частичной ремиссии после ВДХТ с аутоТГСК, рецидив или смерть по любой причине) или до даты последнего наблюдения за больным.

Статистический анализ

Для хранения и первичной обработки информации использовали базу данных MS Excel. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS for Windows, версия 13. Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана—Мейера, для анализа непараметрических данных — метод χ^2 или точный критерий Фишера (в соответствии с требованиями тестов). Средние величины представлены с указанием стандартного отклонения. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (двусторонний тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включено 372 пациента, которым была выполнена ВДХТ с последующей аутоТГСК. Мужчин было 180, женщин — 192. Пациенты были в возрасте от 11 до 57 лет (медиана 28 лет на момент ВДХТ с аутоТГСК). У всех больных имела место ЛХ с неблагоприятным прогнозом. Первичная резистентность констатирована у 132 (35,5 %) пациентов, ранний рецидив — у 114 (30,6 %), поздний рецидив/множественные поздние рецидивы — у 123 (33,1 %). У 3 (0,8 %) больных ВДХТ с аутоТГСК была проведена в качестве консолидации первой полной ремиссии в связи с исходно неблагоприятным прогнозом заболевания.

В настоящем исследовании пациентов, отвечавших критериям первичной резистентности, было 132 (35,5 %), критериям резистентного рецидива — 81 (22 %). Остальные 159 (42,5 %) больных при дальнейшем анализе с целью сопоставить результаты лечения были объединены в одну группу — химиочувствительная ЛХ. Подробные характеристики больных в зависимости от варианта течения ЛХ, послужившего основанием для ВДХТ с аутоТГСК, приведены в табл. 1.

Непосредственная эффективность лечения

Непосредственная эффективность циторедуктивной терапии статистически значимо различалась между группами ($p < 0,001$). У больных с первично-резистентным течением и резистентным рецидивом значимо чаще отмечалось прогрессирование заболевания, реже — частичная или полная ремиссии (табл. 2).

После проведения ВДХТ с аутоТГСК во всех группах значимо увеличилась доля больных с выраженной частичной и полной ремиссией. Однако различия между группами по частоте достижения ремиссий сохранили статистическую значимость ($p = 0,01$) (табл. 3).

Переносимость лечения

Показатели 100-дневной летальности, в основном обусловленной токсичностью ВДХТ с аутоТГСК, между группами статистически значимо не различались ($p = 0,2$). Смертность в интервале между 100 днями и 1 годом после ВДХТ с аутоТГСК была выше в группе больных с первично-резистентным течением заболевания ($p = 0,032$). Следует отметить, что большинство летальных исходов в этот период было обусловлено прогрессированием заболевания (табл. 4).

Отдаленные результаты лечения

На момент анализа медиана наблюдения составила 51 мес. (диапазон 1–218 мес.). При данной медиане наблюдения прогнозируемая общая 5- и 10-летняя выживаемость составили 56 и 44 % в группе больных с первично-резистентным течением заболевания, 67 и 57 % — с резистентным рецидивом, 73 и 52 % — с химиочувствительной ЛХ соответственно (рис. 1, А). Безрецидивная 5-летняя выживаемость в этих группах составила 57, 69 и 65 %, 10-летняя — 57, 66 и 64 % соответственно (рис. 1, Б). Прогнозируемая 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила в группе больных с первично-резистентным течением 42 %, с резистентным рецидивом — 58 %, с химиочув-

Таблица 1. Характеристики больных

Параметр		Первичная резистентность (n = 132)	Резистентный рецидив (n = 81)	Химиочувствительная ЛХ (n = 159)
Пол	Мужчины/женщины	62/70	40/41	78/81
Возраст, лет	Средний (диапазон)	29,5 (12–57)	29,2 (13–55)	28,1 (11–53)
	< 16	3 %	3,7 %	3,8 %
	16–39	83,3 %	87,7 %	86,8 %
	40–49	10,6 %	6,2 %	8,2 %
	> 49	3 %	2,5 %	1,3 %
Стадия перед ВДХТ с аутоТГСК ^{1,2}	I	0,8 %	7,8 %	1,6 %
	II	35,5 %	34,5 %	42,6 %
	III	23,2 %	21,9 %	22,1 %
	IV	40,5 %	35,9 %	33,6 %
	Нет данных		n = 65	
В-симптомы перед ВДХТ с аутоТГСК ^{1,2}	Отсутствовали	53 %	48,4 %	52,5 %
	Присутствовали	47 %	51,6 %	47,5 %
	Нет данных		n = 69	
Число циклов химиотерапии, полученных до ВДХТ с аутоТГСК ¹	< 10	81,8 %	42 %	73,4 %
	10–19	18,2 %	50,6 %	22,2 %
	> 19	0 %	7,4 %	4,4 %
	Нет данных		n = 1	
Число линий химиотерапии, полученной перед ВДХТ с аутоТГСК ¹	1	73,6 %	0 %	74 %
	2	20,2 %	79,7 %	20,5 %
	> 2	6,2 %	20,3 %	5,5 %
	Нет данных		n = 23	
Режим циторедуктивной терапии ¹	Без этапа циторедукции	9,9 %	7,8 %	8,3 %
	Деха-ВЕАМ/mini-ВЕАМ	38,8 %	39,1 %	32,2 %
	ДНАР-подобный	10 %	12,5 %	15,7 %
	Деха-ВЕАМ + другие режимы	38,8 %	35,9 %	40,5 %
	Другие режимы	2,5 %	4,7 %	3,3 %
	Нет данных		n = 66	
Источник аутологичных гемопозитических стволовых клеток	Костный мозг	18,2 %	16 %	10,7 %
	Периферическая кровь	70,5 %	79 %	81,1 %
	Комбинированный трансплантат	11,3 %	5 %	8,2 %
Режим ВДХТ	ВЕАМ	85,6 %	96,3 %	93,1 %
	CBV	8,3 %	2,5 %	4,4 %
	Другие	6,1 %	1,2 %	2,5 %
Годы осуществления ВДХТ с аутоТГСК	1990–1995	11,4 %	6,2 %	6,9 %
	1996–2000	28,8 %	24,7 %	23,3 %
	2001–2005	26,5 %	29,6 %	18,2 %
	2006–2013	33,3 %	39,5 %	51,6 %

¹ Процент указан, исходя из числа пациентов, у которых имелись данные по ВДХТ с анализируемым показателем.

² Распространенность болезни и наличие конституциональных симптомов на момент принятия решения о ВДХТ с аутоТГСК (т. е. перед циторедуктивной терапией или перед ВДХТ, если циторедуктивное лечение не проводилось).

Таблица 2. Эффективность циторедуктивной терапии у больных, включенных в анализ (n = 372)

Эффект циторедуктивной терапии*	Первичная резистентность (n = 132)	Резистентный рецидив (n = 81)	Химиочувствительная ЛХ (n = 159)
Прогрессирование	22 (17,9 %)	11 (17,5 %)	9 (7,3 %)
Стабилизация	25 (20,3 %)	3 (4,8 %)	9 (7,3 %)
Частичная ремиссия	68 (55,3 %)	37 (58,7 %)	70 (56,9 %)
Выраженная частичная ремиссия	1 (0,8 %)	4 (6,3 %)	12 (9,8 %)
Полная ремиссия	7 (5,7 %)	8 (12,7 %)	23 (18,7 %)
ИТОГО	123 (100 %)	63 (100 %)	123 (100 %)
Не оценен/не проводилась	9	18	36

* Процент достижения эффекта указан от числа больных, которым проводилась циторедуктивная терапия и ее непосредственные результаты были оценены.

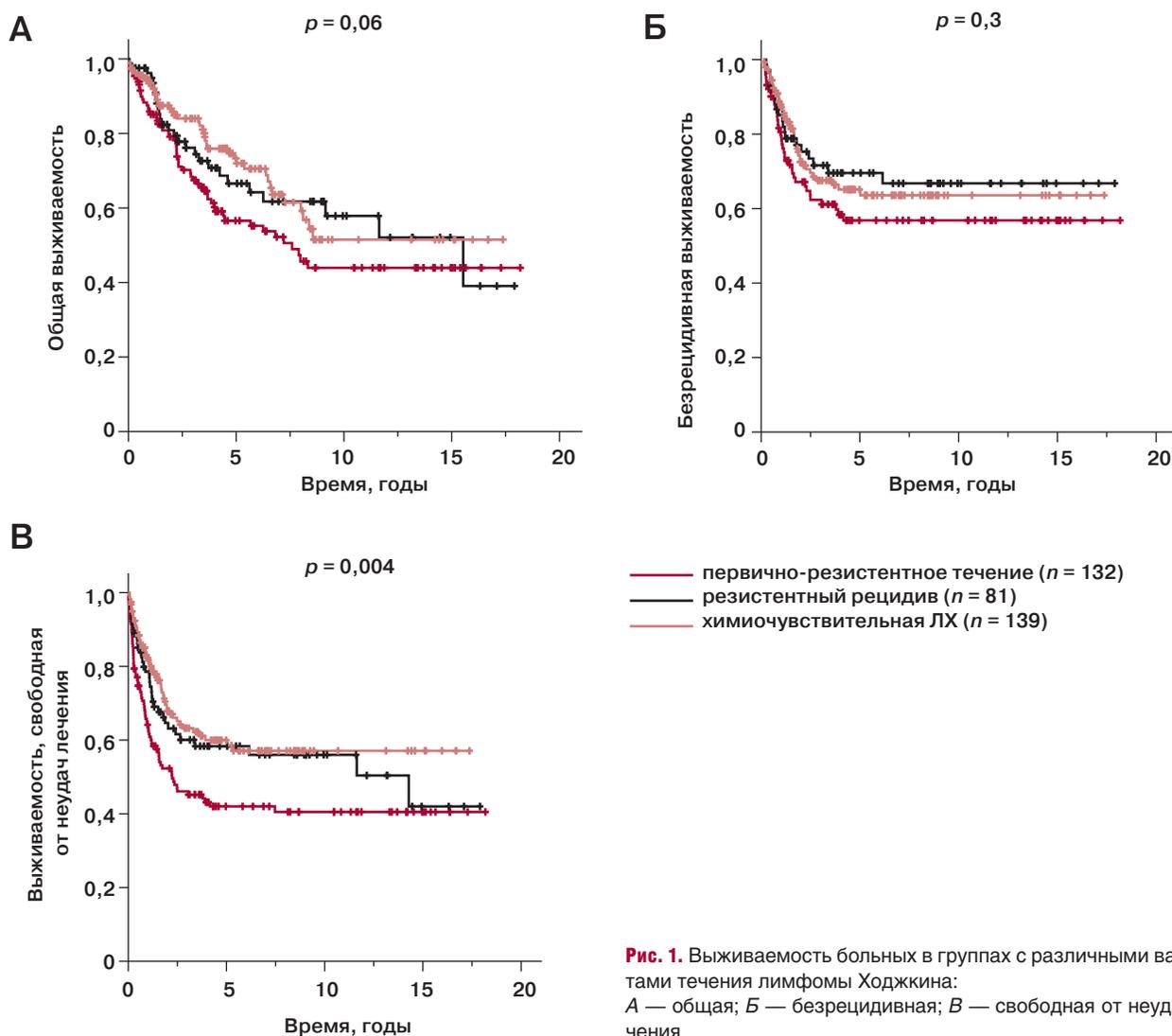
Таблица 3. Непосредственная эффективность ВДХТ с аутоТГСК у больных, включенных в анализ (n = 372)

Непосредственный эффект высокодозной химиотерапии ¹	Первичная резистентность (n = 132)	Резистентный рецидив (n = 81)	Химиочувствительная ЛХ (n = 159)
Прогрессирование	9 (7,0 %)	1 (1,3 %)	3 (1,9 %)
Стабилизация	16 (12,4 %)	8 (10,0 %)	4 (2,6 %)
Частичная ремиссия	28 (21,7 %)	17 (21,3 %)	38 (24,7 %)
Выраженная частичная ремиссия	35 (27,1 %)	28 (35,0 %)	44 (28,6 %)
Полная ремиссия	41 (31,8 %)	26 (32,5 %)	65 (42,2 %)
ИТОГО	129 (100 %)	80 (100 %)	154 (100 %)
Не оценен	3	1	5

* Процент достижения эффекта указан от числа больных, у которых известен непосредственный результат ВДХТ с аутоТГСК.

Таблица 4. Ранняя летальность больных, включенных в анализ

Летальность	Первичная резистентность ($n = 132$)	Резистентный рецидив ($n = 81$)	Химиочувствительная ЛХ ($n = 159$)
100-дневная	6 (4,5 %)	2 (2,5 %)	6 (3,8 %)
От 100 дней до 1 года	12 (9,1 %)	1 (1,2 %)	4 (2,5 %)



ствительной ЛХ — 60 %, 10-летняя — 40, 55 и 57 % соответственно (рис. 1, В). Различия между группами в отношении общей и безрецидивной выживаемости оказались статистически незначимы ($p = 0,06$ и $p = 0,3$ соответственно). Только при оценке выживаемости, свободной от неудач лечения, больные с первично-резистентным течением заболевания имели статистически значимо худшие результаты ($p = 0,004$), что обусловлено большим числом неудач лечения (недостижение ремиссии, стабилизация, прогрессирование) в этой группе больных.

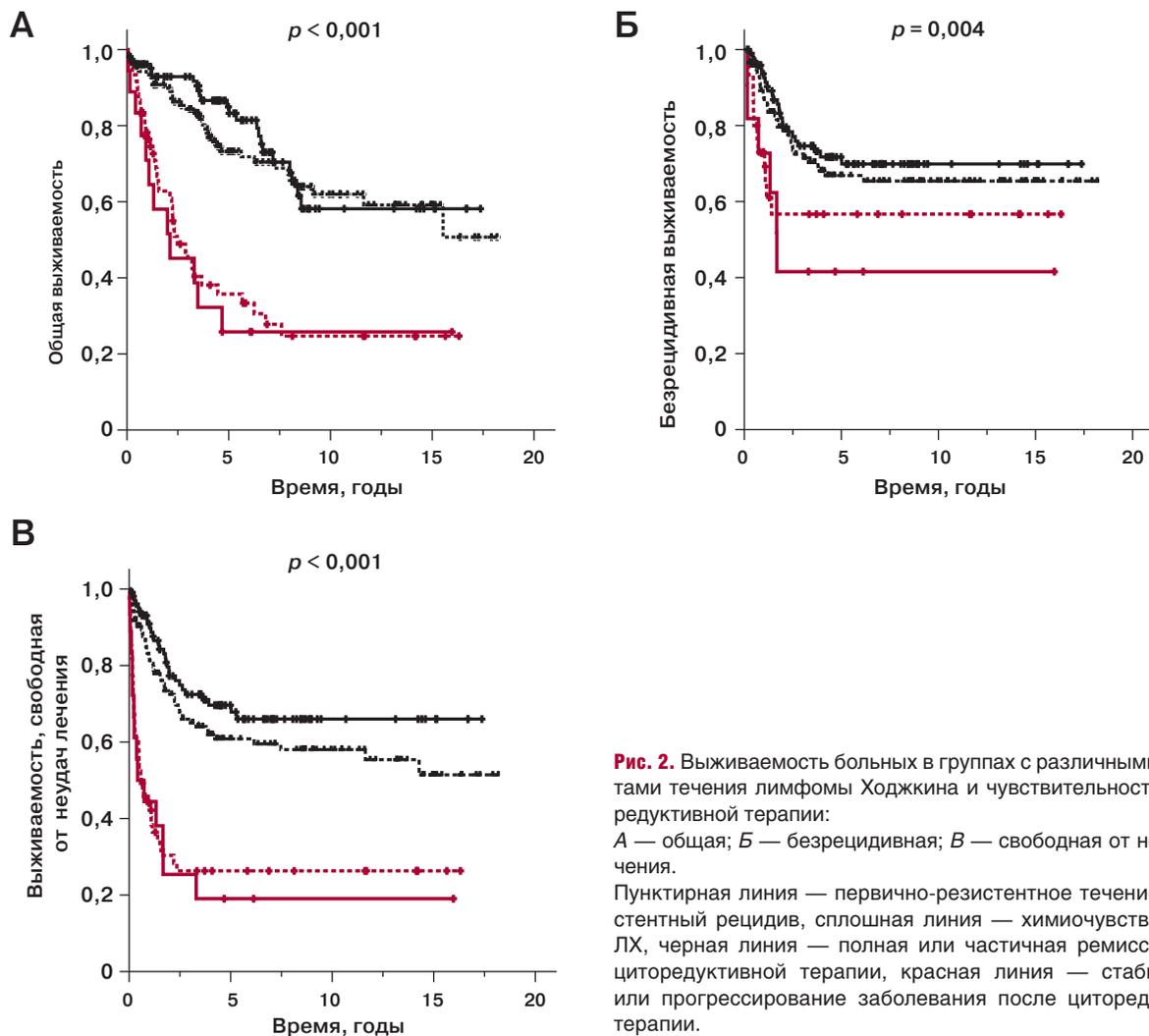
Вне зависимости от варианта течения заболевания, послужившего поводом для выполнения ВДХТ с аутоТГСК, наибольшее влияние на показатели общей, безрецидивной и свободной от неудач лечения выживаемости оказывал ответ на циторедуктивную терапию.

Среди больных, у которых был оценен эффект циторедуктивной терапии ($n = 309$), общая 5-летняя выживаемость при достижении ремиссии — частичной, выраженной частичной или полной — составила 78 %, а у больных со стабилизацией или прогрессированием заболевания на фоне циторедуктивной терапии — лишь 33 % ($p < 0,001$).

При оценке безрецидивной выживаемости отдельного внимания заслуживает небольшая группа больных, у которых после циторедуктивной терапии не было получено ремиссии, но последующая ВДХТ с аутоТГСК привела к положительному эффекту и ремиссия все же была достигнута. С одной стороны, безрецидивная выживаемость в этой группе больных была статистически значимо меньше при сравнении с группой больных, у которых эффект был отмечен уже на этапе циторедуктивной терапии и сохранился (или увеличился) после ВДХТ с аутоТГСК, — 52 и 68 % соответственно ($p = 0,005$). С другой стороны, у половины из этих больных, достигших ремиссии только на этапе ВДХТ с аутоТГСК, полная, без применения какой-либо поддерживающей терапии ремиссия сохранялась на протяжении 5 лет и более. Однако среди больных, не ответивших на циторедуктивную терапию, пациентов, у которых все же получена ремиссия после ВДХТ с аутоТГСК, было значимо меньше. Это отразилось на выживаемости, свободной от неудач лечения, составившей 64 и 24 % у больных ответивших и не ответивших на циторедуктивную терапию соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 5. Выживаемость больных с первичной резистентностью и резистентным рецидивом лимфомы Ходжкина в группах с различным ответом на циторедуктивную химиотерапию ($n = 186$)

Выживаемость		Отвечали на циторедуктивную терапию	Не ответили на циторедуктивную терапию	p , лог-ранговый критерий
Общая	5-летняя	72 %	36 %	< 0,001
	10-летняя	61 %	25 %	
Безрецидивная	5-летняя	66 %	57 %	0,120
	10-летняя	65 %	57 %	
Бессобытийная	5-летняя	60 %	26 %	< 0,001
	10-летняя	57 %	26 %	

**Рис. 2.** Выживаемость больных в группах с различными вариантами течения лимфомы Ходжкина и чувствительности к циторедуктивной терапии:

А — общая; Б — безрецидивная; В — свободная от неудач лечения.

Пунктирная линия — первично-резистентное течение и резистентный рецидив, сплошная линия — химиочувствительная ЛХ, черная линия — полная или частичная ремиссия после циторедуктивной терапии, красная линия — стабилизация или прогрессирование заболевания после циторедуктивной терапии.

Аналогичные различия в зависимости от ответа на циторедуктивную терапию были получены и при анализе больных с первично-резистентным течением и резистентным рецидивом ЛХ (табл. 5). В случае, если у пациентов из этих групп достигался эффект после циторедуктивной терапии, показатели выживаемости общей и свободной от неудач лечения были достаточно высоки. Однако при резистентности к циторедуктивной терапии лишь четверть пациентов (26 %) имела шанс прожить 5 лет и более без проявлений болезни. Как и при анализе всей группы больных ЛХ, в этой небольшой группе, не ответивших на циторедуктивную терапию, но все-таки достигших ремиссии в результате ВДХТ с аутоТГСК, безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 57 % и оказалась сопоставимой с таковой у больных, достигших ремиссии на этапе циторедукции ($p = 0,12$).

Таким образом, как у больных с химиочувствительной ЛХ, так и у пациентов, имевших первично-резистентное течение и резистентный рецидив заболевания, отдаленные результаты ВДХТ с аутоТГСК значимо зависели от эффективности циторедуктивной химиотерапии, что четко демонстрируется кривыми общей и свободной от неудач лечения выживаемости (рис. 2, А, В), различия статистически высокозначимы для обоих показателей ($p < 0,001$). Ответ на циторедуктивную терапию влиял и на шанс удержать ремиссию, достигнутую после ВДХТ с аутоТГСК, что демонстрируется кривыми безрецидивной выживаемости ($p = 0,004$; рис. 2, Б), однако если ремиссия в результате ВДХТ с аутоТГСК все же была получена, то значительная доля больных, изначально не ответивших на циторедуктивную терапию, сохраняла ее длительное время. При этом шанс на удержание ремиссии после ВДХТ с аутоТГСК имелся и у пациентов, с «дважды» неблагоприятным

прогнозом: больные из группы с первично-резистентным течением или резистентным рецидивом ЛХ и неудачей циторедуктивной терапии, но достигшие ремиссии после ВДХТ с аутоТГСК. Следовательно, основным критерием, определяющим выживаемость больных, по-прежнему остается факт достижения ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из результатов проведенного нами исследования, общая и безрецидивная выживаемость после ВДХТ с аутоТГСК оказались сопоставимыми у больных с первично-резистентным течением/резистентным рецидивом ЛХ и у пациентов с химиочувствительной ЛХ. Только показатели бессобытийной выживаемости были статистически значимо хуже в группе пациентов с первично-резистентным течением по сравнению с остальными двумя группами, что было в основном обусловлено большей частотой первичных неудач лечения — достижение полной или частичной ремиссии после ВДХТ с аутоТГСК. Однако даже пациенты из этой крайне неблагоприятной подгруппы с первично-резистентным течением ЛХ, по данным нашего исследования, имеют примерно 40%-й шанс на 5-летнюю выживаемость, свободную от неудач лечения, после выполнения ВДХТ с аутоТГСК, что значимо отличается от результатов стандартной терапии второй линии, представленных в литературе и составляющий менее 10 % [3–7].

Согласно нашим данным, основным фактором, определяющим долговременные результаты ВДХТ с аутоТГСК, является не столько исходный тип течения заболевания (первично-резистентный, с развитием рецидивов и т. д.), сколько чувствительность опухоли к циторедуктивной терапии, проведенной перед ВДХТ с аутоТГСК. Больные из групп с первично-резистентным течением и резистентным рецидивом, достигшие в результате циторедуктивной терапии ремиссии и удержавшие ее после проведения ВДХТ с аутоТГСК, имели практически одинаковый с остальными пациентами высокий шанс сохранить ее длительное время, о чем свидетельствуют идентичные показатели безрецидивной выживаемости. С нашей точки зрения, подобные результаты служат подтверждением необходимости попытки проводить циторедуктивную терапию у больных с первично-резистентным течением заболевания и у больных, не отвечавших на ранее проводимую химиотерапию второй линии. В случае достижения ремиссии на фоне циторедуктивной терапии эти пациенты, наравне с больными с химиочувствительной ЛХ, безусловно, должны рассматриваться как кандидаты на проведение ВДХТ с аутоТГСК.

С другой стороны, если опухоль оказалась нечувствительной к циторедуктивной химиотерапии, то отдаленные результаты ВДХТ с аутоТГСК были неудовлетворительными вне зависимости от группы, в которую был включен больной в соответствии с исходным вариантом течения ЛХ. По данным нашего исследования, у этой категории больных 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила лишь 24 %. Безусловно, это значимо меньше, чем 64 % 5-летней выживаемости, свободной от неудач лечения, у больных, достигших в результате циторедуктивной химиотерапии частичной, выраженной частичной или полной ремиссии. Однако показатель 24 % означает, что практически каждый четвертый пациент, не

ответивший на циторедуктивную терапию, был спасен в результате выполнения ВДХТ с аутоТГСК.

Очевидно, что без ВДХТ с аутоТГСК прогноз у этих больных был бы крайне неблагоприятным и они, скорее всего, умерли бы от прогрессирования заболевания в ближайший срок после окончания циторедуктивного лечения. Возможность достижения длительной ремиссии после выполнения ВДХТ с аутоТГСК у этой популяции больных подтверждается и данными литературы [13–16]. Однако в сообщениях о возможности достижения длительной выживаемости, свободной от неудач лечения, у 11–31 % пациентов с заболеванием, оказавшимся резистентным к циторедуктивной терапии, авторы сопровождают их комментарием о малой перспективности выполнения ВДХТ с аутоТГСК в данной группе пациентов. Действительно, во всех этих публикациях подтверждается, что выполнение ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с химиорезистентной ЛХ дает худшие результаты, чем у пациентов, ответивших на циторедуктивное лечение. Это показал и проведенный нами анализ. Однако, как нам кажется, по сравнению с нулевой выживаемостью даже 10–30%-й шанс служит поводом для рассмотрения таких больных в качестве потенциальных кандидатов на проведение ВДХТ с аутоТГСК.

Разумеется, с точки зрения расходования ресурсов выгоднее лечить пациентов с химиочувствительным заболеванием. Но, с другой стороны, граница «оправданности» расходов и риска не должна напрямую зависеть от вида опухоли, которой страдает пациент. И если при лечении острого миелоидного лейкоза 20–30%-й шанс на выздоровление представляется приемлемой целью для применения весьма агрессивного и недешевого лечения, то почему при ЛХ должно быть по-другому? Не говоря уже об использовании ВДХТ с аутоТГСК при индолентных лимфомах, при которых влияние агрессивного лечения на показатели общей выживаемости до сих пор считается спорным. Однако подобное лечение все же продолжает активно использоваться.

Безусловно, как и любой другой ретроспективный анализ, наше исследование не лишено ряда существенных недостатков. Прежде всего, анализу были подвергнуты только данные больных, которым в итоге выполнена ВДХТ с аутоТГСК, а не всех пациентов, которым планировалось проведение этого метода лечения изначально. Многие больные не дошли до этапа ВДХТ с аутоТГСК из-за токсичности циторедуктивной химиотерапии, прогрессирования, получения недостаточного для трансплантации количества гемопоэтического материала или по другим причинам. Таким образом, при анализе по намерению лечить (intention to treat) результаты в отношении как непосредственной, так и отдаленной эффективности ВДХТ с аутоТГСК (как комплекса мероприятий, включающего циторедуктивную химиотерапию, сбор клеток-предшественниц гемопоэза и непосредственно саму ВДХТ) могут значительно отличаться.

Другим недостатком данного исследования, как, впрочем, и многих других в области лечения лимфом, можно считать отсутствие надежных методов определения жизнеспособности опухоли при констатации резистентности. Как в случае констатации первичной резистентности, так и при определении резистентности к терапии второй линии (или циторедуктивной терапии) лишь явное прогрессирование заболевания служит неоспоримым

свидетельством наличия жизнеспособной опухоли, нечувствительной к лечению. Среди же лиц со стабилизацией заболевания не исключаются пациенты с чувствительной опухолью, размеры которой не изменились вследствие фиброза и т. д. В связи с этим полученные результаты необходимо интерпретировать с осторожностью, особенно в отношении больных с длительной выживаемостью, несмотря на неудачу циторедуктивной химиотерапии. Однако, по нашему мнению, результаты, представленные в данном ретроспективном исследовании, все же свидетельствуют о необходимости попытки проводить ВДХТ с аутоТГСК у больных с первично-резистентным течением и резистентным к терапии второй линии рецидивом ЛХ. Более спорным считается выполнение ВДХТ с аутоТГСК у больных, не ответивших на циторедуктивную терапию, с включением агрессивных режимов второй линии. Однако и в этой популяции в ряде случаев (сохранное общее состояние пациента, достаточное количество гемопоэтического материала) проведение ВДХТ с аутоТГСК представляется потенциально оправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВДХТ с аутоТГСК обладает приемлемой эффективностью и токсичностью у больных с первично-резистентным течением и резистентными к терапии второй линии рецидивами ЛХ и должна рассматриваться в качестве оправданного лечебного подхода у данной категории пациентов. Вне зависимости от исходного течения ЛХ основным фактором, определяющим отдаленные результаты ВДХТ с аутоТГСК, является ответ опухоли на циторедуктивную химиотерапию.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

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. 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: 221–30.

4. Longo L., Duffey P.L., Young R.C. et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 210–8.

5. Brusamolino E., Orlandi E., Canevari A. et al. Results of CAV regimen (CCNU, melphalan, and VP-16) as third-line salvage therapy for Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 427–32.

6. 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: 528–34.

7. 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: 1280–6.

8. Josting A., Rudolph C., Mapara M. et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann. Oncol.* 2005; 16(1): 116–23.

9. Argiris A., Seropian S., Cooper D.L. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 665–72.

10. Ferme C., Mounier N., Divine M. et al. Intensive salvage therapy with high dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: Results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 467–75.

11. Constans M., Sureda A., Terol M.J. et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: Results and clinical variables affecting outcome. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 745–51.

12. 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: 3101–9.

13. Gopal A.K., Metcalfe T.L., Gooley T.A. et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Chemoresistant Hodgkin Lymphoma: The Seattle Experience. *Cancer* 2008; 113(6): 1344–50.

14. Sureda A., Arranz R., Iriando A. et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(5): 1395–404.

15. 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.

16. Sureda A., Constans M., Iriando 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.