

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21

Лечение рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Е.В. Морозова, Т.В. Юхта, И.Ю. Николаев, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, А.Н. Швецов, А.А. Потанин, Л.В. Федорова, А.В. Ботина, В.В. Байков, Ю.А. Пунанов, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Большая часть пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина (ЛХ), излечиваются, что является одним из лучших показателей в онкологии. Однако в случае рецидивирующего или рефрактерного течения (Р-Р) прогноз не такой благоприятный. Использование аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – это эффективный способ консолидации ремиссии в случае Р-Р ЛХ. Несмотря на уже многолетнее применение и наличие рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность высокодозной полихимиотерапии у взрослых, роль ауто-ТГСК у детей с ЛХ изучена в меньшей степени и количество публикаций, посвященных этому вопросу, невелико. Р-Р ЛХ, как и большинство других детских опухолей, относится к редкой патологии, что и объясняет сложности в исследовании этой проблемы. В статье представлен опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по проведению ауто-ТГСК у детей и подростков с ЛХ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. В работу включены 54 пациента с Р-Р ЛХ, которым была проведена ауто-ТГСК за период 2007–2021 гг. Рефрактерность ($n = 29$; 54%) устанавливалась в случае прогрессии ЛХ на терапии первой линии или в течение первых 3 мес после окончания лечения. Рецидивирующее течение было диагностировано у 25 (46%) детей. Ранний рецидив ЛХ (< 12 мес от начала терапии) отмечался у 18 (72%) человек и поздний рецидив (≥ 12 мес от начала терапии) – у 7 (28%). Медиана линий терапии перед ауто-ТГСК составила 3 (1–6). В качестве первой линии терапии использовались протоколы GPOH-HD ($n = 27$; 50%), BEACOPP ($n = 19$; 35%), другие схемы ($n = 8$; 15%); вторая линия включала IEP/ABVD ($n = 14$; 27%), DHAP ($n = 12$; 23%), ICE ($n = 13$; 25%), другие схемы ($n = 13$; 25%); третья линия состояла из DHAP ($n = 9$; 29%), комбинации брентуксимаба ведотина и бендамустина ($n = 8$; 26%), ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) ($n = 7$; 22,5%) и других протоколов ($n = 7$; 22,5%). ИКТ использовались для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК у 14 (26%) пациентов. Ответ на лечение оценивался по критериям Лугано. Статус перед трансплантацией: полная ремиссия (ПР) – 21 (39%) человек, частичная ремиссия (ЧР) – 30 (56%), стабилизация – 2 (3,5%), прогрессия – 1 (1,5%). Режим кондиционирования BEAM применялся в 17 (31%) случаях и BeEAM – в 32 (59%). Трех-, 5- и 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 88% (95% доверительный интервал (ДИ) 74–95), 80% (95% ДИ 62–90) и 63% (95% ДИ 34–81) соответственно. Десятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 46% (95% ДИ 24–65). Медиана наблюдения за пациентами была 3,3 (0,1–12,3) года. Долгосрочная ВБП у пациентов в ПР и ЧР составила 72% (95% ДИ 41–89) и 33% (95% ДИ 8–61) соответственно ($p = 0,067$). Всего за время наблюдения умерли 9 (16,7%) человек. Прогрессирующая ЛХ была основной причиной смерти ($n = 6$), и меньшая часть пациентов погибла в раннем посттрансплантационном периоде из-за инфекционных осложнений ($n = 3$; 5,6%). Медиана до развития рецидива или прогрессирования после ауто-ТГСК составила 6 (1–77) мес. Из 17 (31%) человек с рецидивом или прогрессией ЛХ после ауто-ТГСК остаются живыми 9 (53%) при медиане наблюдения 2,3 (0,7–9) года. С учетом того, что в нашей работе были более предлеченные пациенты (медиана линий терапии – 3), нежели в большинстве других исследований (медиана линий терапии – 2), то можно предположить, что полученные результаты превосходят исторические данные. Причины улучшения результатов трансплантации с течением времени связаны с совершенствованием сопроводительной терапии и, возможно, с использованием иммунотерапии. По данным Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR), критически важно отслеживать долгосрочную выживаемость у детей с Р-Р ЛХ, так как она может значительно отличаться от результатов, полученных в первые годы наблюдения, за счет поздних рецидивов заболевания и осложнений проведенной терапии. Если анализировать 10-летнюю выживаемость, то не будет преувеличением сказать, что проблема Р-Р ЛХ пока еще остается нерешенной. При использовании ауто-ТГСК удается излечить примерно половину детей и подростков, страдающих Р-Р ЛХ. Одним из наиболее важных факторов благоприятного прогноза у этих пациентов является достижение ПР перед трансплантацией. Перспективным подходом является применение иммунотерапии для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, рефрактерность, высокодозная полихимиотерапия

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.02.2022
Принята к печати 21.03.2022

Контактная информация:

Козлов Андрей Вадимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 13–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 18.02.2022

Accepted 21.03.2022

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

A.V. Kozlov, I.V. Kazantsev, E.V. Morozova, T.V. Yukhta, I.Yu. Nikolayev, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgyan, A.N. Shvetsov, A.A. Potanin, L.V. Fedorova, A.V. Botina, V.V. Baykov, Yu.A. Punanov, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Correspondence:

Andrey V. Kozlov,

Cand. Med. Sci., a senior researcher at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor at the Department of Hematology, Transfusion and Transplantation at the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

The majority of patients with Hodgkin lymphoma (HL) are cured, which represents one of the best cure rates in oncology. However, the prognosis is not as favorable in case of relapsed or refractory (RR) disease. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an effective way to consolidate remission in patients with RR HL. Despite the many years of experience and the availability of results of randomized trials confirming the efficacy of high-dose chemotherapy in adults, the role of auto-HSCT in children with HL has not been studied as extensively, and there are only a limited number of publications on the subject. As is the case with the majority of other pediatric tumors, RR HL is a rare entity, which is why it is so difficult to study it. Here we share the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in auto-HSCT in children and adolescents with HL. The study was approved by an Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. We included 54 patients with RR HL who had undergone auto-HSCT during the period from 2007 to 2021. Refractory disease ($n = 29$; 54%) was diagnosed in case of HL progression either during first-line therapy or in the first 3 months after the completion of the treatment. Relapsed disease was diagnosed in 25 (46%) children. Early HL relapse (< 12 months since the start of therapy) was evident in 18 (72%) patients, while late HL relapse (≥ 12 months since the start of therapy) occurred in 7 (28%) children. The median number of lines of therapy before auto-HSCT was 3 (1–6). The first line of treatment was chemotherapy in accordance with the GPOH-HD ($n = 27$; 50%), BEACOPP ($n = 19$; 35%), or other protocols ($n = 8$; 15%); the second line involved the use of IEP/ABVD ($n = 14$; 27%), DHAP ($n = 12$; 23%), ICE ($n = 13$; 25%), or other combinations ($n = 13$; 25%); and third-line treatment consisted of DHAP ($n = 9$; 29%), a combination of brentuximab vedotin and bendamustine ($n = 8$; 26%), immune checkpoint inhibitors (ICIs) ($n = 7$; 22.5%) or other regimens ($n = 7$; 22.5%). ICIs were used for remission induction prior to auto-HSCT in 14 (26%) patients. Response was assessed using the Lugano classification. Status before transplantation: complete remission (CR) – 21 (39%) patients, partial remission (PR) – 30 (56%), disease stabilization – 2 (3.5%), disease progression – 1 (1.5%). The BEAM conditioning regimen was used in 17 (31%) patients, and the BeEAM regimen – in 32 (59%) patients. The 3-, 5- and 10-year overall survival (OS) was 88% (95% confidence interval (CI) 74–95), 80% (95% CI 62–90) and 63% (95% CI 34–81) respectively. The 10-year progression-free survival (PFS) was 46% (95% CI 24–65). The median follow-up was 3.3 (0.1–12.3) years. The long-term PFS in children with CR and PR was 72% (95% CI 41–89) and 33% (95% CI 8–61) respectively ($p = 0.067$). A total of 9 (16.7%) patients died during follow-up. The main cause of death was progressive HL ($n = 6$), while some patients died in the early post-transplant period due to infections ($n = 3$; 5.6%). The median time to relapse or progression after auto-HSCT was 6 (1–77) months. Out of 17 (31%) patients with relapsed or progressive HL after auto-HSCT, 9 (53%) children are alive at a median follow-up of 2.3 (0.7–9) years. Considering that our study included patients who had been more extensively pre-treated (the median number of lines of therapy – 3) than patients in the majority of other studies (the median number of lines of therapy – 2), it can be assumed that our results are superior to historical data. The improvement of transplantation outcomes observed over time can be attributed to better supportive treatment and probably, to the use of immunotherapy. According to the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), it is crucially important that long-term survival in children with RR HL be monitored closely since it can be drastically different from results obtained during the first years of follow-up – due to late relapses and complications of the received treatment. The 10-year survival rates show that the RR HL problem is yet to be resolved. With the help of auto-HSCT, approximately half of children and adolescents with RR HL can be cured. One of the most important favorable prognostic factors in these patients is the achievement of CR before transplantation. The use of immunotherapy for remission induction before auto-HSCT is also promising.

Key words: Hodgkin lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, relapse, refractory disease, high-dose chemotherapy

Kozlov A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 13–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21

Большая часть пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина (ЛХ), излечиваются после первой линии терапии, а результаты являются одними из лучших в детской онкологии. В случае рецидивирующего или рефрактерного течения (Р-Р) ЛХ прогноз не такой благоприятный. Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) считается эффективным способом консолидации ремиссии в случае Р-Р ЛХ, являясь «золотым стандартом» у взрослых. Ранее было показано, что попытки лечения детей с ранним рецидивом ЛХ без ауто-ТГСК неэффективны [1]. В то же время у детей с поздними рецидивами ЛХ отмечается более благоприятное течение заболевания и трансплантация обычно не проводится [2]. Иными словами, у детей с Р-Р ЛХ важен дифференцированный, риск-адаптированный подход к использованию ВДПХТ с ауто-ТГСК [3]. Этот подход связан со стремлением

повысить долгосрочные результаты за счет снижения частоты отдаленных осложнений [4]. Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) и брентуксимаба ведотина (БВ) улучшило прогноз в этой группе, но не решило проблему, и использование ауто-ТГСК остается важным методом лечения [5, 6]. Несмотря на многолетнее применение и наличие рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность ВДПХТ у взрослых, роль ауто-ТГСК у детей с ЛХ изучена в меньшей степени и количество публикаций, посвященных этому вопросу, невелико [1]. Р-Р ЛХ, как и большинство других детских опухолей, относится к редкой патологии, что создает сложности в исследовании этой проблемы. Более того, необходимо переосмыслить место ауто-ТГСК в детской онкологии с учетом появления новых методов терапии. В статье представлен опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова по проведению ауто-ТГСК у детей и подростков с Р-Р ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является ретроспективным и основывается на анализе архивной медицинской документации. В работу включены данные о 54 пациентах с Р-Р ЛХ, которым была проведена ВДПХТ с ауто-ТГСК за период 2007–2021 гг. Работа одобрена независимым этическим комитетом и утверждена решением ученого совета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Характеристика пациентов приведена в таблице 1. У большинства больных диагностирован вариант с нодулярным склерозом ($n = 49$; 91%), у остальных – смешанно-клеточный вариант ($n = 5$; 9%). Рефрактерность ($n = 29$; 54%) устанавливали в случае прогрессии ЛХ во время терапии первой линии или в течение первых 3 мес после окончания лечения. Рецидивирующее течение диагностировано у 25 (46%) детей. Ранний рецидив ЛХ (< 12 мес от начала терапии) отмечен у 18 (72%) человек, поздний (≥ 12 мес от начала терапии) – у 7 (28%). Медиана линий терапии перед ауто-ТГСК составила 3 (1–6). ИКТ использовали для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК у 14 (26%) пациентов, БВ – у 11 (20%). Ответ на лечение оценивали по критериям Lugano [7]. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), применялась для оценки статуса по заболеванию перед ауто-ТГСК в 35 (65%) случаях, только КТ – в 19 (35%). Отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата на ПЭТ-КТ зарегистрировано у 17 (49%) человек и наличие накопления – у 18 (51%). Подтверждение Р-Р ЛХ у большей части пациентов проводили гистологически ($n = 32$; 59%), однако при очевидных признаках заболевания по данным визуализации повторную биопсию не выполняли. Большинство пациентов имели химиочувствительное течение Р-Р ЛХ (таблица 1). Источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови ($n = 39$; 72%) и костный мозг ($n = 15$; 28%). Медиана $CD34^+$ /кг составила $3,85 \times 10^6$ ($1,2$ – 12×10^6). После ВДПХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии лучевая терапия (ЛТ) применялась у 9 (16,7%) человек в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Easy R. Главными целями исследования были оценка общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), которые рассчитывали от момента проведения трансплантации до последней даты контакта или даты события. Применяли метод Каплана–Майера, разницу в параметрах анализировали на основании log-rank-критерия. Анализ факторов риска проводили с помощью регрессии Кокса.

Таблица 1

Характеристика пациентов с Р-Р ЛХ и методов лечения

Table 1

Characteristics of patients with RR HL and treatment methods

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	35 (65) 19 (35)
Медиана возраста (минимум–максимум), годы Median age (min-max), years	16 (4–19)
Стадия ЛХ в дебюте, n (%): HL stage at onset, n (%): I II III IV	1 (2) 20 (37) 9 (17) 22 (44)
В-симптомы, n (%) B symptoms, n (%)	39 (72)
Массивное опухолевое образование, n (%)* Bulky disease, n (%)*	20 (37)
Первая линия терапии, n (%): First line of treatment, n (%): GPOH-HD BEACOPP другая схема other regimen	27 (50) 19 (35) 8 (15)
Вторая линия терапии, n (%): Second line of treatment, n (%): IEP/ABVD DHAP ICE другая схема other regimen	14 (27) 12 (23) 13 (25) 13 (25)
Третья линия терапии, n (%): Third line of treatment, n (%): DHAP BB ИКТ ICIs другая схема other regimen	9 (29) 8 (26) 7 (22,5) 7 (22,5)
Статус заболевания на момент ауто-ТГСК (ответ на терапию), n (%): Status before auto-HSCT (response to treatment), n (%): полная ремиссия (ПР) complete remission (CR) частичная ремиссия (ЧР) partial remission (PR) стабилизация stabilization прогрессия progression	21 (39) 30 (56) 2 (3,5) 1 (1,5)
Режимы кондиционирования, n (%): Conditioning regimens, n (%): BEAM BeEAM другая схема other regimen	17 (31) 32 (59) 5 (10)
Год проведения трансплантации n (%): Year of transplantation, n (%): ≤ 2013 > 2013	16 (30) 38 (70)

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3: * – размер опухолевого конгломерата > 7 см; GPOH-HD – Немецкое общество детских онкологов и гематологов (группа по изучению ЛХ); BEACOPP – блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон; IEP/ABVD – ифосфамид, этопозид, преднизолон/доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; DHAP – дексаметазон, цитарабин, цисплатин; ICE – ифосфамид, этопозид, карбоплатин; BB – БВ и бендамустин; BEAM – кармустин 300 мг/м² (Д–6), цитарабин 400 мг/м² (Д–5, Д–4, Д–3, Д–2), этопозид 200 мг/м² (Д–5, Д–4, Д–3, Д–2), мелфалан 140 мг/м² (Д–1); BeEAM – бендамустин 160 мг/м² (Д–7, Д–6), цитарабин 400 мг/м² (Д–5, Д–4, Д–3, Д–2), этопозид 200 мг/м² (Д–5, Д–4, Д–3, Д–2), мелфалан 140 мг/м² (Д–1).

Notes. in this table and in tables 2 and 3: HL – Hodgkin lymphoma, RR – relapsed or refractory disease; * – the tumor measures > 7 cm; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; GPOH-HD – The German Society of Pediatric Oncology and Hematology–Hodgkin's Disease; BEACOPP – bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone; IEP/ABVD – ifosfamide, etoposide, prednisolone/doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; DHAP – dexamethasone, cytarabine, cisplatin; ICE – ifosfamide, etoposide, carboplatin; BB – brentuximab vedotin (BV) and bendamustine; BEAM – carmustine 300 mg/m² (D–6), cytarabine 400 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), etoposide 200 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), melphalan 140 mg/m² (D–1); BeEAM – bendamustine 160 mg/m² (D–7, D–6), cytarabine 400 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), etoposide 200 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), melphalan 140 mg/m² (D–1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трех-, 5- и 10-летняя ОВ составила 88% (95% доверительный интервал (ДИ) 74–95), 80% (95% ДИ 62–90) и 63% (95% ДИ 34–81) соответственно. Десятилетняя ВБП составила 46% (95% ДИ 24–65) (рисунки 1, 2). Медиана наблюдения за пациентами составила 3,3 (0,1–12,3) года. Долгосрочная ВБП у пациентов в ПР и ЧР составила 72% (95% ДИ 41–89) и 33% (95% ДИ 8–61) соответственно ($p = 0,067$). ОВ после ВЕАМ и ВеЕАМ была 62% (95% ДИ 17–88) и 84% (95% ДИ 65–94) соответственно ($p = 0,8$). Всего за время наблюдения умерли 9 (16,7%) человек. Прогрессирование ЛХ после ауто-ТГСК было основной причиной смерти ($n = 6$; 11%), и меньшая часть пациентов умерли в раннем посттрансплантационном периоде из-за инфекционных осложнений ($n = 3$; 5,6%). Медиана до развития рецидива или прогрессирования после ауто-ТГСК – 6 (1–77) мес. Из 17 (31%) пациентов с рецидивом или прогрессией ЛХ после ауто-ТГСК остаются живыми 9 (53%) при медиане наблюдения 2,3 (0,7–9) года. При этом ПР длительно сохраняется у 2 человек после алло-ТГСК, 6 получают иммунотерапию в связи с рецидивом/прогрессией после ауто-ТГСК и 1 находится на этапе паллиативной помощи.

Из 14 пациентов, у которых для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК использовали ИКТ, живы 13 человек при медиане наблюдения 431 (57–1944) день, при этом у 10 сохраняется ПР. После bridge-терапии с использованием БВ живы 9 из 11 пациентов и у 6 сохраняется ПР (медиана наблюдения 730 (105–1886) дней).

Анализировалось влияние на прогноз заболевания таких факторов, как пол, наличие В-симптомов, стадия ЛХ, течение ЛХ (рефрактерное или рецидивирующее), наличие гистологического подтверждения Р-Р ЛХ (“second look”), большая опухолевая масса (“bulky-disease”, размер одного из очагов > 7 см), экстранодальные поражения, число линий терапии до ауто-ТГСК, статус Ланского, год проведения трансплантации (до или после 2013 г.), терапия первой линии, терапия второй линии, тип иммунотерапии (ИКТ vs БВ), ПЭТ-КТ-статус перед ауто-ТГСК и ЛТ после трансплантации. Ни один из этих показателей не оказывал влияние на ОВ ($p > 0,1$). В то же время при оценке возможной взаимосвязи вышеперечисленных переменных с ВБП была получена статистически достоверная корреляция между использованием протоколов GPOH-HD в первой линии терапии и лучшим прогнозом по сравнению со схемой ВЕАСОРР (таблица 2, рисунок 3). Наличие иммунотерапии перед ауто-ТГСК не оказывало влияния на прогноз пациентов, несмотря на тенденцию к более высокой ОВ в этой группе (рисунок 4).

Рисунок 1
ОВ у детей с Р-Р ЛХ ($n = 54$)

Figure 1
Overall survival (OS) in children with RR HL ($n = 54$)

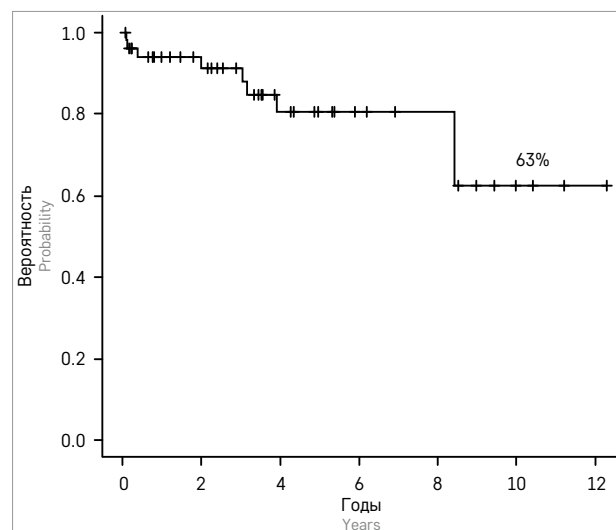
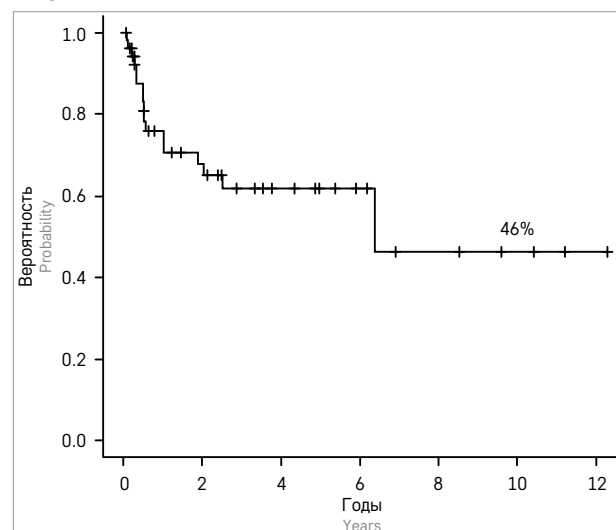


Рисунок 2
ВБП у детей с Р-Р ЛХ ($n = 54$)

Figure 2
Progression-free survival (PFS) in children with RR HL ($n = 54$)



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЛХ является относительно редким заболеванием (0,9 на 100 000 детского населения) [8]. В то же время это одна из наиболее распространенных опухолей у подростков и молодых взрослых. Еще совсем недавно возможности для терапии детей с Р-Р ЛХ были значительно ограничены и считалось, что если в течение года от начала второй линии не удавалось принципиально изменить течение болезни, то прогноз становился неблагоприятным [1]. Развитие иммунотерапии, бесспорно, улучшило шансы на излечение этих пациентов, но ауто-ТГСК до сих пор остается очень важным компонентом терапии [9, 10]. В таблице 3 отражены основные публикации, посвя-

Рисунок 3
ВБП в зависимости от статуса болезни на момент ауто-ТГСК

Figure 3
PFS according to disease status before auto-HSCT

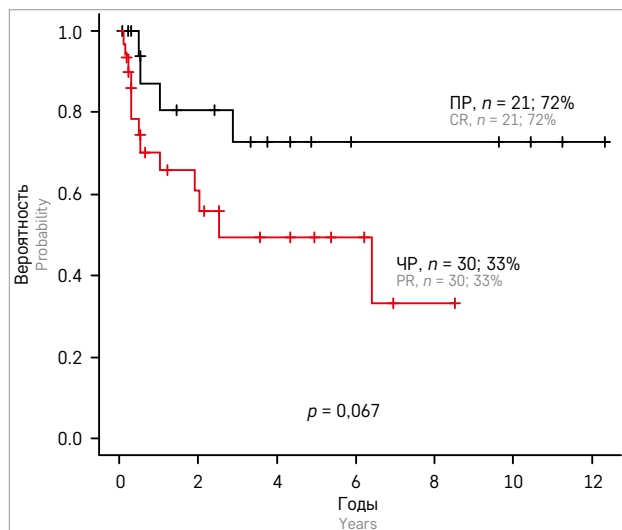
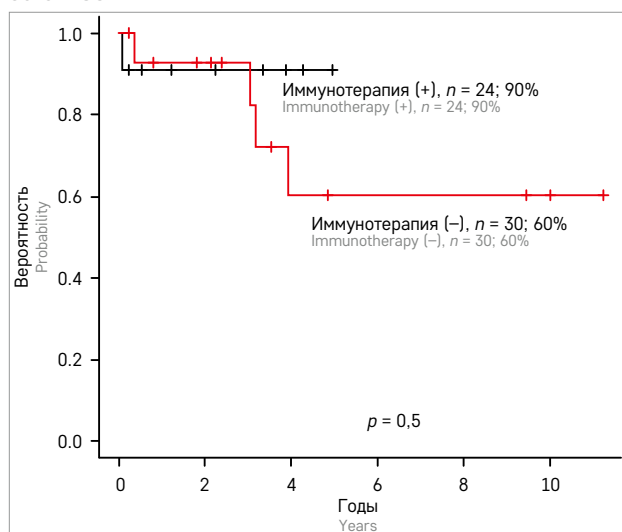


Рисунок 4
ОВ в зависимости от наличия иммунотерапии перед ауто-ТГСК

Figure 4
OS in patients with/without immunotherapy before auto-HSCT



щенные ауто-ТГСК у детей с ЛХ. Сравнение исследований между собой не всегда возможно в связи с различным дизайном, отличиями в возрасте пациентов, методах лечения, режимах кондиционирования и конечных точках.

Для оценки отдаленных результатов ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с Р-Р ЛХ в качестве основной конечной точки исследования чаще используют БСВ, чем ВБП. Это связано с возможным развитием таких осложнений, как вторичные опухоли или иные проявления отсроченной токсичности. Отдаленные результаты в представленной работе соответствуют опубликованным ранее историческим данным (10-летняя ОВ и ВБП 63% и 46% соответственно)

Таблица 2

Влияние различных факторов на ВБП у детей с Р-Р ЛХ (однофакторный анализ)

Table 2

The influence of various factors on PFS in children with RR HL (univariable analysis)

Фактор Factor	HR	Нижний 95% ДИ Lower limit of the 95% CI	Верхний 95% ДИ Upper limit of the 95% CI	p
Пол Gender	2,1	0,8	5,4	0,1
В-симптомы B symptoms	0,8	0,3	2,3	0,7
Стадия ЛХ (I и II vs III и IV) HL stage (I and II vs III and IV)	0,9	0,3	2,5	0,8
Массивное опухолевое образование Bulky disease	0,4	0,1	1,1	0,1
Экстранодальные поражения Extranodal involvement	1,2	0,3	2,6	0,9
Первая линия терапии (BEACOPP vs GPOH-HD) First line of therapy (BEACOPP vs GPOH-HD)	4,1	1,1	15,7	0,036
Вторая линия терапии (IEP/ABVD vs DHAP/ICE) Second line of therapy (IEP/ABVD vs DHAP/ICE)	3,9	0,8	18	0,07
Повторная биопсия Repeat biopsy	0,8	0,2	2,5	0,7
Количество линий терапии до ауто-ТГСК (≤ 2 vs > 2) The number of lines of therapy before auto-HSCT (≤ 2 vs > 2)	0,6	0,2	1,5	0,3
ИКТ vs БВ перед ауто-ТГСК ICIs vs BV before auto-HSCT	0,6	0,06	7,5	0,75
ПЭТ-КТ-статус PET-CT status	2,4	0,4	12,1	0,2
Статус Карновского Karnofsky index	1,3	0,4	4,5	0,5
Рефрактерность vs рецидив Refractory vs relapsed disease	0,8	0,3	2,1	0,6
Год ауто-ТГСК (≤ 2013 vs > 2013) Year of auto-HSCT (≤ 2013 vs > 2013)	0,6	0,2	1,8	0,4
ЛТ после ауто-ТГСК RT after auto-HSCT	0,6	0,1	2,4	0,5

Notes. CI – confidence interval; RT – radiotherapy, PET-CT status – disease status according to findings of positron emission tomography combined with computed tomography

[12, 15]. Однако в связи с тем, что в нашей работе были более предлеченные пациенты (медиана линий терапии составила 3), нежели в других исследованиях (медиана линий терапии – 2), можно констатировать, что полученные нами результаты превосходят исторические данные [11, 13]. Причины улучшения результатов трансплантации с течением времени могут быть обусловлены как совершенствованием сопроводительной терапии, так и, возможно, использованием ИКТ и БВ. Не исключено, что отсутствие в нашей работе статистически достоверной разницы в выживаемости у получавших и не получавших иммунотерапию до ауто-ТГСК обусловлено ограниченным числом пациентов. Применение ВДПХТ после ИКТ, вероятно, сопровождается более высокой эффективностью за счет повышения чувствительности опухоли к химиотерапии [18]. Полученные в пред-

Таблица 3

Публикации, посвященные ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей и молодых взрослых, страдающих ЛХ

Table 3

Publications on high-dose chemotherapy with auto-HSCT in children and young adults with HL

Автор, год Author, year	Число пациентов, n Number of patients, n	Возраст, годы Age, years	Число линий терапии до трансплантации, медиана The median number of lines of therapy before transplantation	Режим кондиционирования Conditioning regimen	ОВ, % OS, %	БСВ или ВБП, % EFS or PFS, %	NRM, %
A. Abdalla, 2019 [11]	46	< 21	2	CMV	85 (3-летняя) 85 (3-year OS)	71 (3-летняя БСВ) 71 (3-year EFS)	0
R.E. Harris, 2011 [12]	28	< 20	2	CBV	64 (3-летняя) 64 (3-year OS)	45 (3-летняя БСВ) 45 (3-year EFS)	N/a
G. Schellong, 2005 [1]	53	< 25	N/a	N/a	51 (10-летняя) 51 (10-year OS)	N/a	N/a
L. Giulino-Roth, 2017 [13]	36	< 21	2	TLI, CBV, BEAM	74 (10-летняя) 74 (10-year OS)	67 (10-летняя БСВ) 67 (10-year EFS)	0
P. Satwani, 2015 [14]	208	< 30	2	BEAM, CBV и др. BEAM, CBV and others	58 (10-летняя) 58 (10-year OS)	47 (10-летняя ВБП) 47 (10-year PFS)	9
V. Hazar, 2015 [15]	50	< 20	N/a	BEAM (83%)	63,1 (5-летняя) 63.1 (5-year OS)	54,3 (5-летняя БСВ) 54.3 (5-year EFS)	9,1
P.M. Garfin, 2015 [16]	86	< 21	N/a	CBV	71 (5-летняя) 71 (5-year OS)	65 (5-летняя БСВ) 65 (5-year EFS)	6
R. Wali, 2019 [17]	25	< 18	2	BEAM	92 (4-летняя) 92 (4-year OS)	80 (4-летняя БСВ) 80 (4-year EFS)	0
Данная работа This publication	54	< 19	3	BEAM и BeEAM BEAM and BeEAM	63 (10-летняя) 63 (10-year OS)	46 (10-летняя ВБП) 46 (10-year PFS)	5,6

Примечание. БСВ – бессобытийная выживаемость; NRM – летальность, не связанная с рецидивом/прогрессией ЛХ; N/a – не применимо; CBV – циклофосфан, кармусти, этопозид; CMV – циклофосфан, мелфалан, этопозид; TLI – тотальное лимфоидное облучение

Notes. EFS – event-free survival; NRM – non-relapse mortality; death not associated with recurrent or progressive HL; N/a – not applicable; CBV – cyclophosphane, carmustine, etoposide; CMV – cyclophosphane, melphalan, etoposide; TLI – total lymphoid irradiation

ставленной работе данные в группе из 14 пациентов, которым была проведена трансплантация после ИКТ, не противоречат этой гипотезе (10 из них сохраняют ПР), однако короткий период наблюдения не позволяет сделать окончательные выводы.

По данным Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR), критически важно отслеживать долгосрочную выживаемость у детей с Р-Р ЛХ, так как она может значительно отличаться от результатов, полученных в первые годы наблюдения, за счет поздних рецидивов заболевания и осложнений проведенной терапии [14]. При анализе 10-летней выживаемости становится ясно, что проблема Р-Р ЛХ пока не решена, так как только половина пациентов при таком длительном наблюдении остаются в ремиссии и не имеют серьезных отдаленных побочных эффектов лечения (таблица 3). По данным ряда авторов значительная часть рецидивов (38%) у пациентов с Р-Р ЛХ происходит на поздних сроках после ауто-ТГСК [19]. В нашей работе также у 2 (12%) пациентов отмечалось развитие рецидива через 6 лет после ауто-ТГСК. Вообще относительно медленное течение ЛХ можно считать характерной чертой этой патологии.

Как известно, лучшие показатели выживаемости наблюдаются у детей, которые находились в ПР перед ауто-ТГСК [20]. Полученные в нашем исследовании результаты также свидетельствуют о благоприятном прогнозе (10-летняя ВБП составила 72%) этих пациентов, что подчеркивает критическую важность

достижения ПР перед трансплантацией с использованием в том числе возможностей современной иммунной терапии.

В крупном исследовании, включавшем 176 детей и молодых взрослых, показано, что при поздних рецидивах ЛХ пациенты могут быть излечены после назначения полихимиотерапии второй линии без проведения ауто-ТГСК [1]. Мы считаем допустимым использование ауто-ТГСК у детей с поздним рецидивом ЛХ, так как, по данным рандомизированных исследований, у взрослых эта опция не вызывает сомнений [21, 22]. Особенно это актуально у детей, которым проводилась первая линия терапии по взрослым протоколам (BEACOPP и др.). Дополнительным аргументом в пользу применения ауто-ТГСК у 2 из 7 пациентов с поздним рецидивом в нашем исследовании было наличие множественных линий терапии в анамнезе.

Общепризнанным показанием для проведения ауто-ТГСК является химиочувствительность опухоли у пациентов с Р-Р ЛХ [23]. Проведение ауто-ТГСК в случае химиорезистентности нецелесообразно [24, 25]. Так, по результатам исследователей из США, ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов химиорезистентным течением ($n = 64$) сопровождается 5-летней ОВ, равной 31%, и ВБП, равной 17% [26]. Таким образом, только очень незначительная часть этих больных может быть излечена. В нашей работе большая часть пациентов находилась в ремиссии перед ауто-ТГСК ($n = 51$; 94%).

Несмотря на снижение эффективности трансплантации после каждой дополнительной линии терапии у взрослых, считается что у детей наличие > 2 линий терапии в анамнезе следует рассматривать не как противопоказание, а, скорее, наоборот, как показание для ауто-ТГСК, так как эти пациенты относятся к группе высокого риска [1, 16]. Мы придерживались аналогичной точки зрения в нашей работе (медиана линий терапии – 3). Такая предпочтительность пациентов перед ауто-ТГСК объясняется как неблагоприятным течением Р-Р ЛХ (сложность достижения ремиссии), отсутствием возможности проведения ВДПХТ по месту жительства, так и в ряде случаев поздним обращением в трансплантационный центр.

В настоящее время самыми популярными режимами кондиционирования при ЛХ являются BEAM и BeEAM. Они отличаются только заменой используемого в BEAM кармустина на бендамустин, применяемый в BeEAM. Схема BEAM успешно используется с 90-х годов XX века, в то время как BeEAM вошла в клиническую практику в 2011 г. [22, 27]. В рамках описываемой работы удалось сравнить у пациентов детского возраста эти режимы кондиционирования, которые продемонстрировали одинаковую эффективность (ОВ составила 62% после BEAM и 84% после BeEAM; $p = 0,8$). Тотальное облучение тела не рекомендовано для использования у пациентов с лимфомами, так как не имеет преимуществ перед цитостатиками, а также в связи с высоким риском отдаленных осложнений [28, 29].

В нашей работе 3 (5,6%) пациента умерли из-за инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Этот показатель сопоставим с результатами других исследователей (0–9%) [13, 14, 16]. Назначение ИКТ сопровождается высокой краткосрочной ОВ у взрослых с Р-Р ЛХ (96%). В то же время ВБП без трансплантации сохраняется на низком уровне (40,6%) [30]. Этот результат является впечатляющим, но явно недостаточным. Консолидация ремиссии с помощью трансплантации представляется особенно необходимой у молодых пациентов с ожидаемой высокой продолжительностью жизни. В нашей работе не было отмечено разницы в эффективности терапии в зависимости от варианта применяемой иммунотерапии (ИКТ vs БВ) перед ауто-ТГСК (HR = 0,6; 95% ДИ 0,06–7,5; $p = 0,75$). Вопрос о ЛТ после ауто-ТГСК в группе не облученных ранее пациентов остается нерешенным. Как было показано у взрослых, эта опция может быть очень перспективной у пациентов с ЧР перед ауто-ТГСК [31]. Однако эффективность такого подхода у детей до настоящего времени не изучена.

Существуют исследования, в которых не удалось выявить факторы неблагоприятного риска у детей с Р-Р ЛХ [16]. Другие авторы, наоборот, выделили такие параметры [14]. Это может быть связано с отличием в дизайне работ. К наиболее часто отмечаемым факторам неблагоприятного прогноза у детей с Р-Р ЛХ относят отсутствие ремиссии, патологическое накопление радиофармпрепарата при ПЭТ-КТ, интенсивную терапию первой линии, низкий статус Ланского, использование в качестве режима кондиционирования схемы СВВ, экстранодальные поражения, рефрактерное течение и ранний рецидив. В нашей работе удалось продемонстрировать лучший прогноз у детей с Р-Р ЛХ, которым в первой линии проводилось лечение по протоколам GPOH-HD [32]. Этот факт соответствует классическим представлениям о том, что лечение Р-Р ЛХ более эффективно у пациентов, получивших в дебюте менее интенсивную терапию [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При использовании ВДПХТ с ауто-ТГСК возможно излечить примерно половину детей и подростков, страдающих Р-Р ЛХ. Одним из наиболее важных факторов благоприятного прогноза у этих пациентов является достижение ПР перед трансплантацией. Перспективным подходом является применение иммунотерапии для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

Kazantsev I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

Morozova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9605-485X>

Yukhta T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

Nikolayev I.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>

Tolkunova P.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

Gevorgyan A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

Shvetsov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

Potantin A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3664-5586>

Fedorova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3275-219X>

Botina A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5991-0066>

Baykov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Punarov Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

Mikhaylova N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2913-047X>

Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

1. Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T., Halpern J.D., Horning S.J. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89 (3): 814–22.
2. Schellong G., Dorffel W., Claviez A., Köhrholz D., Mann G., Scheel-Walter H.G., et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6181–9.
3. Daw S., Hasenclever D., Mascarin M., Fernández-Teijeiro A., Balwiercz W., Beishuizen A., et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere* 2020; 4 (1): e329. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000329
4. Minn A.Y., Riedel E., Halpern J., Johnston L.J., Horning S.J., Hoppe R.T., et al. Long-term outcomes after high dose therapy and autologous haematopoietic cell rescue for refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159: 329–39.
5. Корсантия М.Н., Романкова Ю.Е., Мякова Н.В., Пшонкин А.В. Опыт применения препарата брентуксимаб в дозах в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 47–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52
6. Georger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., Marshall L.V., Vezina C., Pappo A., et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEY-NOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 121–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0
7. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L., Gordon L.I., Advani R., Jacene H.A., et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128 (21): 2489–96. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528
8. Зайцева Т.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика болезни Ходжкина и неходжкинских лимфом у детей и подростков Приморского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 2006. 21 с.
9. Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Пшонкин А.В., Литвинов Д.В. Применение брентуксимаба в дозах у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016; 11 (1): 8–13. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-8-13
10. Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Lukhta T.V., Tolkunova P.S., Gevorgian A.G., Malorodov A.V., et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2019; 8 (4): 41–8.
11. Abdalla A., Hammad M., Hafez H., Zaghloul M.S., Taha H., El-Hennawy G. Outcome predictors of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: Single-center experience in a lower-middle-income country. *Pediatr Transplant* 2019; 23 (6): e13531. DOI: 10.1111/petr.13531
12. Harris R.E., Termuhlen A.M., Smith L.M., Lynch J., Henry M.M., Perkins S.L., et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (2): 249–58. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.002
13. Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., Trippett T.M., Klein E., Kernan N.A., et al. Outcome of children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (8): 1861–70.
14. Satwani P., Ahn K.W., Carreras J., Abdel-Azim H., Cairo M.S., Cashen A., et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (11): 1416–23. DOI: 10.1038/bmt.2015.177. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26237164; PMCID: PMC4633349.
15. Hazar V., Kesik V., Aksoylar S., Karakukcu M., Ozturk G., Kupeşizet A., al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Transplant* 2015; 19: 745–52.
16. Garfin P.M., Link M.P., Donaldson S.S., Advani R.H., Luna-Fineman S., Kharbanda S., et al. Improved outcomes after autologous bone marrow transplantation for children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: twenty years experience at a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (2): 326–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.020
17. Wali R., Saeed H., Patrus N., Javed S., Khan S.J. Outcomes of Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma with Autologous Stem-Cell Transplantation: A Single Institution Experience. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1–6. DOI: 10.1200/JGO.19.00051
18. Merryman R.W., Redd R.A., Nishihori T., Chavez J., Nieto Y., Darrah J.M., et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2021; 5 (6): 1648–59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003556
19. Lieskovsky Y.E., Donaldson S.S., Torres M.A., Wong R.M., Amylon M.D., Link M.P., et al.

- High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol* 2004; 22 (22): 4532–40. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.121
20. Kondakova E.V., Mikhailova N.B., Borsenkova E.S., Kalashnikova O.B., Medvedeva N.V., Ryabchikova V.V., et al. Effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with relapsed and refractory course of Hodgkin's lymphoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2015; 5 (1): 49–50.
 21. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenen M., et al. 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: 2065–71.
 22. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H., Moir D., Hancock B., McMillan 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 (8852): 1051–4.
 23. Metzger M.L., Hudson M.M., Krasin M.J., Wu J., Kaste S.C., Kun L.E., et al. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients. *Cancer* 2010; 116 (18): 4376–84. DOI: 10.1002/cncr.25225
 24. Moskowitz C. An update on the management of relapsed and primary refractory Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2004; 31 (2 Suppl 4): 54–9.
 25. Sureda A., Constans M., Iriando A., Arranz R., Caballero M.D., Vidal M.J., 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.
 26. Gopal A.K., Metcalfe T.L., Gooley T.A., Pagel J.M., Petersdorf S.H., Bensinger W.I., et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. *Cancer* 2008; 113 (6): 1344–50.
 27. Visani G., Malerba L., Stefani P.M., Capria S., Galieni P., Gaudio F., et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118 (12): 3419–25.
 28. Gustavsson A., Osterman B., Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003; 42: 605–19.
 29. Linsenmeier C., Thoennessen D., Negretti L., Bourquin J.P., Strelter T., Lütolf U.M., et al. Total body irradiation (TBI) in pediatric patients. A single-center experience after 30 years of low-dose rate irradiation. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (11): 614–20.
 30. Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., Цветкова Л.А., Залялов Ю.Р., Борзенкова Е.С. и др. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Онкогематология* 2018; 13 (4): 17–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26
 31. Wilke C., Cao Q., Dusenbery K.E., Bachanova V., Lazaryan A., Lee C.K., et al. Role of Consolidative Radiation Therapy After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99 (1): 94–102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.007
 32. Евстратов Д.А., Мякова Н.В., Пшонкин А.В., Аbugова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Радыгина С.А. и др. Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу ГРОН-HD-2002. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019; 18 (1): 49–54. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-49-54
 33. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203–12.