Клиническая онкогематология. 2026;19(4):443–52

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-443-452

Режимы кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами или резистентным течением классической лимфомы Ходжкина

Г.Д. Петрова, И.С. Монин, Н.М. Золотайкина, А.Ф. Сысоева, К.А. Пехова, Е.Ф. Орлова, Л.Ю. Мальцева, Н.Н. Загузина, О.А. Коломейцев, Т.Т. Валиев, В.В. Гришина, Г.С. Тумян

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

Clinical oncohematology. 2026;19(4):443–52

ONCO clinical HEMATOLOGY

BONE MARROW TRANSPLANTATION

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-443-452

Conditioning Regimens Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma

G.D. Petrova, I.S. Monin, N.M. Zolotaikina, A.F. Sysoeva, K.A. Pekhova, E.F. Orlova, L.Yu. Maltseva, N.N. Zaguzina, O.A. Kolomeytsev, T.T. Valiev, V.V. Grishina, G.S. Tumyan

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Проанализировать эффективность различных режимов высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ включено 356 пациентов с р/р кЛХ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1996 по 2025 г. Первично-рефрактерное течение заболевания отмечалось у 54,8 % пациентов. Медиана возраста на момент выполнения аутоТГСК составила 30,6 года. На этапе перед аутоТГСК большинство пациентов (51,5 %) получали стандартную полихимиотерапию (ПХТ) второй линии, в 48,6 % случаев применялись препараты таргетного воздействия и/или ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) в монорежиме либо в сочетании с ПХТ. У большинства пациентов (78 %) перед аутоТГСК был химиочувствительный статус заболевания. В качестве кондиционирования применялись BEAM (43 %), LEAM (35 %) и другие режимы (Mito-L/PAM, BeEAM, BeEAC, NEAM, Mito-CBV, VpMelTBI, CEAC, CBV, Mel) — 22 %.

ABSTRACT

AIM. To analyze the efficacy of various high-dose chemotherapy (HDCT) regimens with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (r/r cHL).

MATERIALS & METHODS. The study enrolled 356 r/r cHL patients treated at the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center from 1996 to 2025. The primary refractory course was reported in 54.8 % of patients. At the time of auto-HSCT, the median age of patients was 30.6 years. Prior to auto-HSCT, most of them (51.5 %) received standard second-line polychemotherapy (PCT), whereas 48.6 % of patients were treated with targeted drugs or/and immune checkpoint inhibitors (ICIs) either as monotherapy or combined with PCT. Prior to auto-HSCT, most patients showed chemotherapy-sensitive disease (78 %). Conditioning regimens included BEAM (43 %), LEAM (35 %), as well as other regimens (Mito-L/PAM, BeEAM, BeEAC, NEAM, Mito-CBV, VpMelTBI, CEAC, CBV, and Mel) in 22 % of cases.

RESULTS. The immediate efficacy was as follows: complete remission (CR) was achieved in 68.8 % and partial remission in 10.1 % of patients, stable disease was reported in 6.5 %

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ. Непосредственная эффективность лечения была следующей: полная ремиссия (ПР) у 68,8 % пациентов, частичная — у 10,1 %, стабилизация — у 6,5 %, рецидив или прогрессирование — у 13,8 %. Летальность от токсичности проводимого лечения в течение 1-го года после выполнения аутоТГСК составила 2,5 %. В общей группе пациентов за 3-летний период частота развития рецидивов была 31,5 %, общая выживаемость (ОВ) — 85,2 %, выживаемость без прогрессирования — 68,2 %, бессобытийная выживаемость — 60 %. При анализе непосредственных и отдаленных результатов в зависимости от режимов ВДХТ наилучшие показатели получены при использовании программы LEAM. Однако многофакторный регрессионный анализ исключил значение режима ВДХТ при оценке ОВ пациентов с р/р кЛХ. В ходе анализа критериями, оказывающими влияние на ОВ, оказались использование новых препаратов (таргетного воздействия и/или ингибиторов ИКТ) перед аутоТГСК и достижение ПР на момент выполнения аутоТГСК. Согласно регрессионному анализу, назначение новых препаратов перед аутоТГСК снижает вероятность летального исхода на 68 %, а достижение ПР перед аутоТГСК улучшает показатели ОВ на 59 %. В группе пациентов с ПР 3-летняя ОВ составила 94 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выбор режима ВДХТ не оказывал достоверного влияния на показатели ОВ. Использование препаратов таргетного воздействия и/или ингибиторов ИКТ с достижением ПР перед аутоТГСК значимо улучшает отдаленные результаты лечения пациентов с р/р кЛХ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецидивы и резистентное течение, классическая лимфома Ходжкина, режимы высокодозной химиотерапии, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

and relapse or progression in 13.8 % of patients. Mortality from treatment toxicity within the first year after auto-HSCT was 2.5 %. Over a 3-year period, the total cohort showed the relapse rate of 31.5 %, overall survival (OS) rate of 85.2 %, progression-free and event-free survival rates of 68.2 % and 60.0 %, respectively. The analysis of the short- and long-term outcomes in relation to HDCT regimens revealed the best rates achieved by the LEAM program. However, the multivariate regression analysis excluded the value of HDCT regimens for OS in r/r cHL. The analysis revealed such OS criteria as administration of new drugs (targeted agents or/and ICIs) prior to auto-HSCT and achieving CR at the time of auto-HSCT. By regression analysis, administration of new drugs prior to auto-HSCT reduces mortal probability by 68 %, whereas achieving CR prior to auto-HSCT improves OS rates by 59 %. In patients with CR, the 3-year OS was 94 %.

CONCLUSION. The choice of HDCT regimen had no significant effect on the OS rates. Targeted drugs or/and ICIs along with CR achieved prior to auto-HSCT significantly improve long-term outcomes of r/r cHL treatment.

KEYWORDS: relapsed/refractory course, classical Hodgkin lymphoma, high-dose chemotherapy regimens, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Получено: 5 марта 2026 г.
Принято в печать: 3 сентября 2026 г.

Received: March 5, 2026
Accepted: September 3, 2026

Для переписки: Галина Дмитриевна Петрова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(926)867-73-44; e-mail: galina_petrova@bk.ru

For correspondence: Galina Dmitrievna Petrova, MD, PhD, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(926)867-73-44; e-mail: galina_petrova@bk.ru

Для цитирования: Петрова Г.Д., Монин И.С., Золотайкина Н.М. и др. Режимы кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами или резистентным течением классической лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2026;19(4):443–52. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-443-452.

For citation: Petrova G.D., Monin I.S., Zolotaikina N.M., et al. Conditioning Regimens Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Clinical oncohematology. 2026;19(4):443–52. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-443-452.

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) продолжает оставаться стандартом или клинической опцией лечения рецидивов и резистентного течения классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ), позволяя достичь излечение у 30–50 % пациентов [1–7]. Число выполняемых аутоТГСК в мире по-прежнему высокое. По данным отчета Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), при ЛХ ежегодно проводится более 2000 трансплантаций, что составляет 9 % в структуре всех аутоТГСК и стабильно занимает 3-е место после плазмоклеточных дискразий и неходжкинских лимфом [8, 9]. Основополагающей предпосылкой аутоТГСК является преодоление рефрактерности опу-

холевого клона с помощью значительной эскалации доз химиопрепаратов ± лучевая терапия [10, 11]. Эффективность интенсифицированного подхода при р/р кЛХ изучалась в рамках однократной, повторной и тандемной трансплантаций, а также последовательной ВДХТ [6, 7, 12–14].

Подготовка больного к инфузии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК; собственных или донорских) с помощью комбинации химических (противоопухолевые препараты) или физических факторов (лучевая терапия) с целью миелосупрессии, создания кроветворного пространства или эрадикации опухоли называется режимом кондиционирования [15]. При аутоТГСК миелосупрессия, неминуемая после ВДХТ на грани максимальной переносимости, купируется с помощью реинфузии заготовленных заранее ГСК пациента. Выбор режима ВДХТ является ключевым этапом выполнения любой ТГСК, поэтому вопросу цитостатической подготовки обычно уделяется серьезное внимание. Описанные в литературе режимы кондиционирования при р/р кЛХ представлены в табл. 1.

Все многообразие высокодозных режимов при кЛХ можно условно разделить на три группы: CBV-подобные, BEAM-подобные, комбинации с бендамустином и другие сочетания препаратов. Кондиционирование является причиной ранней посттрансплантационной летальности в 20 % случаев. Главная задача при выборе/разработке режима кондиционирования — максимальная противоопухолевая активность при минимальной токсичности. Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований некоторые данные о клиническом преимуществе одного режима перед другим можно получить из ретроспективных сопоставлений [19, 31, 32, 36, 37, 40–47].

Цель настоящего исследования — анализ эффективности различных режимов ВДХТ перед аутоТГСК у пациентов с р/р кЛХ и сопоставление полученных результатов с литературными данными.

Таблица 1. Режимы кондиционирования, применяемые при р/р кЛХ

Режим	Эффективность (годы)	Источник
CBV	ВБП (5) 48 %	[16, 17]
BEAM	БСВ (3) 53 %, ОВ (3) 75 %	[6]
BEAM	ВСНЛ (3) 55 %, ОВ (3) 71 %	[7]
BEAM	БРВ (3) 81 %, ОВ (3) 78 %	[18]
LEAM	БСВ (2) 41,1 %, ОВ (2) 62,7 %	[19]
BeEAM	ПР 81 %, медиана ВБП 19 мес., медиана ОВ не достигнута При медиане наблюдения 18 мес. ОВ 81 %	[20]
BeEAC	ВБП (3) 40 %, ОВ (3) 64 %	[21]
Mito-CBV	ПР 60 %	[22]
CEAM	Медиана БРВ 20 мес., медиана ОВ не достигнута	[23]
Mito-L/PAM	ВБП (6–7) 69 %, ОВ (7) 77 %	[24]
TMJ	Медиана выживаемости 107 мес., выживаемость без болезни (5) 43 %	[25]
hdICE	ВБП (1) 62 %	[26]
BEAC	БСВ (5) 32 %	[27, 28]
CBeV	БСВ (2) 65 %, ОВ (2) 85 %	[29]
LACE	ВБП (5) 64 %, ОВ (5) 68 %	[30]
TEAM	ВБП (2,5) 49 %, ОВ (2,5) 77 %	[31]
TECAM	ВБП (3) 49 %, ОВ (3) 64 %, ЛСТ 1,6 %	[32]
FEAM	ВБП (2) 73,8 %, ОВ (2) 85,2 %	[33]
Vp-16/Mel	ВБП (4) 38,6 %	[34]
Mel	ВБП (5) 50 %, ОВ (5) 52 %	[35]
BuMel	ВБП (5) 39 %, ОВ (5) 57 %	[36]
GemBuMel	ВБП (2) 65 %, ОВ (2) 89 %	[36]
Vorinostat/ GemBuMel	ВБП (5) 72 %, ОВ (5) 87 %	[36]
BuCyVp16	ВБП (5) 48 %, ОВ (5) 51 %, ЛСТ 5,5 %	[37]
BuMelT	ЛСТ 15 %, рецидивы 32 %, БСВ (6) 51 %, ОВ (6) 55 %	[38]
VP-16CY + TBI	ЛСТ 15 %, рецидивы 32 %, БСВ (6) 51 %, ОВ (6) 55 %	[38, 39]
Последовательная ВДХТ	ВБП (3) 67 %, ОВ (3) 83 %	[14]
Тандем Mel Vp16CY + TBI/ BCNU	ЛСТ (1) 0 %, ВБП (5) 55 %, ОВ (5) 84 %	[13]

BCNU — кармустин; BEAC — кармустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид; BEAM — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; BeEAC — бендамустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид; BeEAM — бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; BuCyVp16 — бусульфан, циклофосфамид, этопозид; BuMel — бусульфан, мелфалан; BuMelT — бусульфан, мелфалан, тиотепа; CBeV — циклофосфамид, бендамустин, этопозид; CBV — кармустин, циклофосфамид, этопозид; CEAM — ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; FEAM — фотемустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; GemBuMel — гемцитабин, бусульфан, мелфалан; hdICE — высокие дозы ифосфамида, карбоплатина, этопозида; LACE — ломустин, цитарабин, циклофосфамид, этопозид; LEAM — ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; Mel — мелфалан; Mito-CBV — митоксантрон, кармустин, циклофосфамид, этопозид; Mito/L-PAM — митоксантрон, мелфалан; TBI — тотальное облучение тела; TEAM — тиотепа, этопозид, цитарабин, мелфалан; TECAM — тиотепа, этопозид, циклофосфамид, цитарабин, мелфалан; TMJ — тиотепа, митоксантрон, карбоплатин; Vorinostat/GemBuMel — вориностат, гемцитабин, бусульфан, мелфалан; Vp-16/Mel — этопозид, мелфалан; VP-16CY — этопозид, циклофосфамид; БРВ — безрецидивная выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ВСНЛ — выживаемость, свободная от неудач лечения; ОВ — общая выживаемость; ЛСТ — летальность, связанная с трансплантацией; ПР — полная ремиссия; р/р кЛХ — рецидив или рефрактерное течение классической лимфомы Ходжкина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование последовательно включались взрослые пациенты с морфологически верифицированной р/р кЛХ. Под первичной рефрактерностью понималось отсутствие полной ремиссии (ПР) после адекватной на момент проведения первой линии терапии либо прогрессирование заболевания на фоне лечения и/или в течение 3 мес. с момента ее окончания. Под рецидивом понималось прогрессирование заболевания, развившееся через более 3 мес. при достижении ПР после первой линии терапии. Рецидивы, диагностированные в срок более 3, но менее 12 мес. от окончания терапии, расценивались как ранние. Рецидивы после 12 мес. и более от момента окончания лечения считались поздними. С учетом большого анализируемого временного периода и значимого изменения критериев эффективности непосредственный ответ на лечение оценивался согласно актуальным на момент проведения терапии критериям и не подвергался пересмотру [48–52]. При выполнении одной аутоТГСК переливали не

менее 2 × 10^6 клеток CD34+/кг или не менее 1 × 10^8 ядросодержащих клеток/кг. Приживление трансплантата определялось в 1-й из 3 последовательных дней, в который уровень нейтрофилов достигал не менее 500/мкл, тромбоцитов — 20 × 10^3/мкл, при этом показатели крови были стабильными и не требовали заместительной терапии.

Характеристика пациентов

В настоящий анализ включено 356 пациентов с р/р кЛХ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1996 по 2025 г. Соотношение женщин/мужчин было примерно одинаковым (52/48 %). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 27,7 года, что соответствует в целом первому пику (25–34 года) заболеваемости при кЛХ [53]. Среди гистологических вариантов опухоли преобладали нодулярный склероз (n = 277; 77,8 %) и смешанно-клеточный тип (n = 63; 17,7 %), что также соответствует эпидемиологическим и литературным данным. У большинства пациентов (56,6 %) в дебюте были распространенные (III–IV) стадии заболевания. Первично-рефрактерное течение опухоли отмечалось у 54,8 % больных кЛХ, рецидив — у 45,2 %.

Медиана возраста на момент выполнения аутоТГСК равнялась 30,6 года. В общей группе пациентов медиана времени от диагностики заболевания до аутоТГСК составила 2,4 года. Более половины (58,7 %) аутоТГСК выполнено в последнее десятилетие, что говорит о росте трансплантационной активности при р/р кЛХ. На этапе перед аутоТГСК большинство пациентов (51,5 %) получали стандартную полихимиотерапию второй линии, у 48,6 % больных применялись препараты таргетного воздействия и/или ингибиторы иммунных контрольных точек в монорежиме либо в сочетании с полихимиотерапией. У большинства пациентов (78 %) перед аутоТГСК был химиочувствительный статус заболевания, у 22 % — химиорефрактерный. В общей группе в структуре источников ГСК преобладали (71 %) заготовленные заранее и криоконсервированные стволовые клетки периферической крови (СКПК). Примерно у $^1/_5$ всех пациентов применялась комбинация костного мозга и СКПК. Только костный мозг в качестве ГСК использовался редко (8 %). Клеточность трансплантата была достаточной во всех известных случаях.

Для кондиционирования применялись различные режимы ВДХТ, обладающие хорошими показателями эффективности и приемлемым профилем токсичности. Абсолютное большинство пациентов (78 %) получали режим BEAM или LEAM, в 22 % случаев применялись другие режимы. Схемы использованных режимов кондиционирования представлены ниже.

Режимы кондиционирования

1. BEAM: кармустин 300 мг/м² в Д–6, цитарабин 150–200 мг/м² каждые 12 ч с Д–5 по Д–2, этопозид 150–200 мг/м² с Д–5 по Д–2, мелфалан 140 мг/м² в Д–1.
2. LEAM: ломустин 200 мг/м² в Д–6, цитарабин 200 мг/м² каждые 12 ч с Д–5 по Д–2, этопозид 200 мг/м² с Д–5 по Д–2, мелфалан 140 мг/м² в Д–1.
3. Mito-L/PAM: митоксантрон 60 мг/м² в Д–5, мелфалан 180 мг/м² в Д–2.
4. BeEAM: бендамустин 160–200 мг/м² в Д–7 и Д–6, цитарабин 200 мг/м² каждые 12 ч с Д–5 по Д–2, этопозид 200 мг/м² с Д–5 по Д–2, мелфалан 140 мг/м² в Д–1.
5. BeEAC: повышающиеся дозы бендамустина 160–200 мг/м² в Д–6 и Д–5, цитарабин 200 мг/м² каждые 12 ч, этопозид 200 мг/м², циклофосфамид 140 мг/кг с Д–4 по Д–1.
6. NEAM: митоксантрон 12 мг/м² с Д–6 по Д–4, цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч с Д–6 по Д–3, этопозид 100 мг/м² каждые 12 ч с Д–6 по Д–3, мелфалан 140 мг/м² в Д–2 [54].
7. Mito-CBV: митоксантрон 50 мг/м² в Д–7, кармустин 450 мг/м² в Д–6, этопозид 500 мг/м² с Д–5 по Д–3, циклофосфамид 2000 мг/м² с Д–5 по Д–3.
8. VpMelTBI: этопозид 60 мг/кг в Д–4, мелфалан 140 мг/м² в Д–3, тотальное облучение тела 5 Гр в Д0 [55].
9. CEAC: ломустин 200 мг/м² в Д–6, этопозид 100 мг/м² каждые 12 ч с Д–5 по Д–2, цитарабин 200 мг/м² каждые 12 ч с Д–5 по Д–2, циклофосфамид 1,5 г/м² с Д–5 по Д–2 [46].
10. CBV: кармустин 300 мг/м² в Д–6, этопозид 125 мг/м² каждые 12 ч с Д–6 по Д–4, циклофосфамид 1500 мг/м² с Д–6 по Д–3.
11. Mel: мелфалан 200 мг/м² в Д–2.

Подробная клиническая характеристика пациентов, получавших разные режимы кондиционирования, представлена в табл. 2.

При сравнении в подгруппах пациентов, получавших ВДХТ, половозрастные характеристики, гистологический вариант, стадия в дебюте и характер течения заболевания статистически значимо не различались (см. табл. 2). В 1996–2015 гг. основным режимом ВДХТ был BEAM, однако с 2016 г. стали преобладать LEAM и другие режимы ВДХТ (83 %), что, вероятно, вызвано логистическими причинами (дефектура кармустина в РФ). Обращает на себя внимание более старший возраст пациентов в группе LEAM. В данной подгруппе более чем в 2 раза чаще стали применяться новые препараты и, как следствие, значительно больше пациентов имели химиочувствительный статус перед трансплантацией. Кроме того, в этой подгруппе отмечался более длительный период времени от диагностики заболевания до аутоТГСК. При анализе источников трансплантата выявлено преобладание СКПК во всех группах ВДХТ, однако в подгруппе LEAM доля СКПК была значимо выше, чем в других подгруппах.

После завершения аутоТГСК 127 (36 %) пациентам выполнялась консолидация достигнутого эффекта. У 114 больных она включала инновационные препараты: брентуксимаб ведотин (n = 48), ниволумаб (n = 50), пембролизумаб (n = 4), комбинация брентуксимаба ведотина и ниволумаба (n = 1), пролголимаб (n = 11). У 13 пациентов в качестве консолидации проведена вторая аутоТГСК после альтернативного режима кондиционирования в рамках тандемной аутоТГСК.

Таблица 2. Характеристика пациентов с р/р кЛХ, получавших разные режимы кондиционирования

Показатель	Все пациенты, *n* (%)	Режим кондиционирования, *n* (%)			*p*
		BEAM	LEAM	Другой**	
Число пациентов	356 (100)	155 (43,5)	124 (34,9)	77 (21,6)	
Мужчины	171 (48,0)	71 (45,8)	62 (50,0)	38 (49,4)	0,800
Женщины	185 (52,0)	84 (54,2)	62 (50,0)	39 (50,6)	
Медиана (диапазон) возраста на момент диагностики кЛХ, лет	27,7 (6,3–53,1)	26 (6–52)	29 (14–53)	28,5 (16–49)	0,080
Гистологический вариант					0,200
Нодулярный склероз	277 (77,8)	111 (71,6)	100 (80,7)	66 (85,7)	
Смешанно-клеточный	63 (17,7)	30 (19,3)	22 (17,7)	11 (14,3)	
Лимфоидное преобладание	5 (1,4)	4 (2,6)	1 (0,8)	0	
Лимфоидное истощение	5 (1,4)	4 (2,6)	1 (0,8)	0	
Нет данных	6 (1,7)	6 (3,9)	0	0	
Стадия заболевания в дебюте					0,300
I	9 (2,5)	4 (2,6)	5 (4,0)	0	
II	142 (40,0)	55 (35,5)	51 (41,1)	36 (46,8)	
III	71 (19,9)	33 (21,3)	26 (21,0)	12 (15,6)	
IV	126 (35,4)	60 (38,7)	39 (31,5)	27 (35,0)	
Нет данных	8 (2,2)	3 (1,9)	3 (2,4)	2 (2,6)	
Первично-рефрактерное течение	195 (54,8)	81 (52,3)	67 (54,0)	47 (61,0)	0,400
Рецидив заболевания	161 (45,2)	74 (47,7)	57 (46,0)	30 (39,0)	
Ранний	83 (23,3)	42 (27,1)	25 (20,2)	16 (20,8)	
Поздний	78 (21,9)	32 (20,6)	32 (25,8)	14 (18,2)	
Медиана (диапазон) возраста на момент аутоТГСК, лет	30,6 (16,2–61,2)	28 (16–56)	33 (18–61)	31,5 (19–52)	0,0032
Медиана (диапазон) времени от диагностики кЛХ до аутоТГСК, годы	2,4 (0,3–20)	2,2 (0,4–20)	2,6 (0,75–6,4)	1,9 (0,3–10,9)	0,028
АутоТГСК выполнена в 1996–2015 гг.	147 (41,3)	120 (77,4)	15 (12,1)	12 (15,6)	0,00001
АутоТГСК выполнена в 2016–2025 гг.	209 (58,7)	35 (22,6)	109 (87,9)	65 (84,4)	
Новые препараты* перед аутоТГСК	173 (48,6)	33 (21,3)	100 (80,6)	40 (51,9)	0,00001
Статус болезни перед аутоТГСК					0,00001
Химиочувствительный	278 (78,1)	102 (65,8)	118 (95,2)	58 (75,3)	
Химиорефрактерный	78 (21,9)	53 (34,2)	6 (4,8)	19 (24,7)	
Ответ на терапию					
ПР	206 (57,8)	49 (31,6)	109 (88,0)	48 (62,3)	0,00001
ЧР	71 (19,9)	53 (34,2)	8 (6,4)	10 (13,0)	
СЗ	39 (11,0)	27 (17,4)	2 (1,6)	10 (13,0)	
ПЗ	39 (11,0)	26 (16,8)	4 (3,2)	9 (11,7)	
Неопределенный	1 (0,3)	0	1 (0,8)	0	
Источник ГСК					0,00001
Костный мозг	29 (8,1)	20 (13,0)	2 (1,6)	7 (9,1)	
Костный мозг + СКПК	75 (21,1)	38 (24,5)	16 (13,0)	21 (27,3)	
СКПК	252 (70,8)	97 (62,5)	106 (85,4)	49 (63,6)	

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; р/р кЛХ — рецидив или рефрактерное течение классической лимфомы Ходжкина; СЗ — стабилизация заболевания; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ЧР — частичная ремиссия.

* Новые препараты: брентуксимаб ведотин и/или ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) в монорежиме или в сочетании со стандартной полихимиотерапией 2-й линии.

** Другие режимы: Mito-L/PAM (*n* = 29), BeEAM (*n* = 24), BeEAC (*n* = 6), NEAM (*n* = 5), Mito-CBV (*n* = 5), VpMelTBI (*n* = 3), CEAC (*n* = 2), CBV (*n* = 2), Mel (*n* = 1).

Статистический анализ

Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время от даты первой аутоТГСК до смерти по любой причине или до даты последнего наблюдения за больным; выживаемость без прогрессирования (ВБП) — как время от даты первой аутоТГСК до прогрессирования/рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения за больным; бессобытийная выживаемость (БСВ) — как время от даты первой аутоТГСК до прогрессирования/рецидива заболевания, развития второй опухоли, смерти по любой причине или до даты последнего наблюдения за больным. Летальность вне рецидива определялась как смерть по причине, непосредственно связанной с аутоТГСК. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica и собственной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних величин, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплана—Мейера. Для определения прогностических факторов применялся регрессионный анализ Кокса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [56, 57].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с р/р кЛХ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с р/р кЛХ

Показатель	Все пациенты, *n* (%)	Режим кондиционирования, *n* (%)			*p*
		BEAM	LEAM	Другой**	
Число пациентов	356 (100)	155 (43,5)	124 (34,9)	77 (21,6)	
Медиана (диапазон) срока приживления нейтрофилов > 500/мкл, дни	12 (8–33)	12 (8–33)	11 (8–26)	13 (8–31)	0,0002
Медиана (диапазон) срока приживления тромбоцитов > 20 × 10^3/мкл, дни	13 (6–132)	13 (7–53)	13 (6–41)	13 (7–132)	0,6900
Непосредственный эффект					0,00001
ПР/нПР	245 (68,8)	81 (52,2)	108 (87,2)	56 (72,7)	
ЧР	36 (10,1)	22 (14,2)	6 (4,8)	8 (10,4)	
СЗ	23 (6,5)	19 (12,3)	2 (1,6)	2 (2,6)	
ПЗ/рецидив	49 (13,8)	31 (20,0)	7 (5,6)	11 (14,3)	
Нет данных/не оценен	3 (0,8)	2 (1,3)	1 (0,8)	0	
Консолидация	127 (35,7)	31 (20,0)	66 (53,2)	30 (39,0)	0,00001
Консолидация новыми препаратами*	114 (32,0)	20 (12,9)	66 (53,2)	28 (36,4)	0,00001
Вторая аутоТГСК в рамках тандема	13 (3,7)	11 (7,1)	0	2 (2,6)	0,00001
Медиана (диапазон) наблюдения, мес.	38,08 (0,4–261,07)	50,3 (0,43–251,2)	28,93 (1,4–261,07)	56,73 (0,5–232,93)	0,00001
Летальность вне рецидива на 100 дней	6 (1,7)	5 (3,2)	1 (0,8)	0	0,00001
Летальность вне рецидива на 1 год	9 (2,5)	7 (4,5)	1 (0,8)	1 (1,3)	0,00001
Общая летальность за весь период наблюдения	83 (23,3)	61 (39,4)	11 (8,9)	11 (14,3)	0,00001
Частота рецидивов на 36 мес.	112 (31,5)	65 (41,9)	20 (16,1)	27 (35,1)	0,00001
БСВ на 36 мес., %	60,0 ± 2,7	45,0 ± 4,3	79,0 ± 4,0	63,0 ± 5,6	0,00001
ВБП на 36 мес., %	68,2 ± 2,7	51,0 ± 4,4	82,0 ± 3,6	64,0 ± 5,6	0,00001
ОВ на 36 мес., %	85,2 ± 2,1	77,0 ± 3,7	92,0 ± 2,9	90,0 ± 3,6	0,0007

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; нПР — неуверенная полная ремиссия; ОВ — общая выживаемость; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; р/р кЛХ — рецидив или рефрактерное течение классической лимфомы Ходжкина; СЗ — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.
* Новые препараты: брентуксимаб ведотин и/или ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб).
** Другие режимы: Mito-L/PAM (*n* = 29), BeEAM (*n* = 24), BeEAC (*n* = 6), NEAM (*n* = 5), Mito-CBV (*n* = 5), VpMeITBI (*n* = 3), CEAC (*n* = 2), CBV (*n* = 2), MeI (*n* = 1).

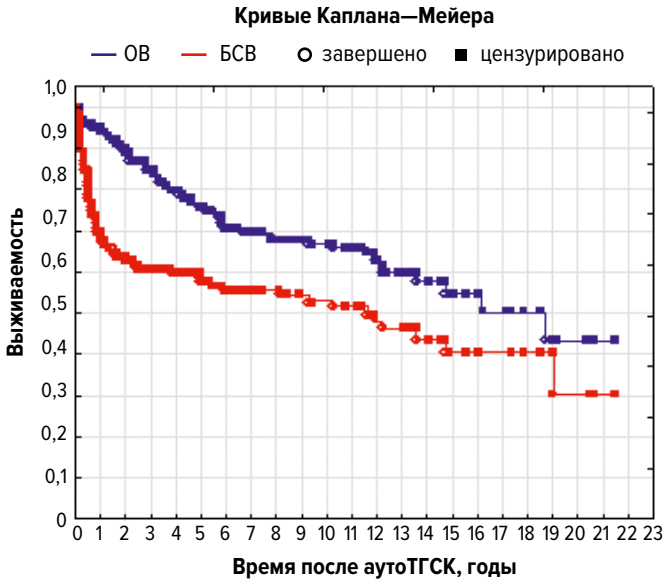

Рис. 1. Общая и бессобытийная выживаемость в общей группе больных р/р кЛХ (*n* = 356)
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 1. Overall and event-free survival in the total cohort of r/r cHL patients (*n* = 356)
autoTGSK — autologous hematopoietic stem cell transplantation; БСВ — event-free survival; ОВ — overall survival.

В общей группе пациентов (*n* = 356) медиана срока приживления нейтрофилов и тромбоцитов составила 12 (диапазон 8–33 дня) и 13 дней (диапазон 6–132 дня) соответственно. При анализе непосредственной эффективности были получены следующие результаты: ПР — 68,8 % (*n* = 245), частичная ремиссия — 10,1 % (*n* = 36), стабилизация — 6,5 % (*n* = 23), рецидив или прогрессирование — 13,8 % (*n* = 49). При медиане наблюдения 38,08 мес. (диапазон 0,43–261,07 мес.) рецидивы развились у 33 % пациентов (*n* = 117). Общий показатель летальности за период наблюдения составил 23 % (*n* = 83). Вне рецидива от токсичности проводимого лечения 9 (2,5 %) больных умерли в течение 1-го года от момента выполнения аутоТГСК, 6 (1,7 %) из них в течение первых 100 дней после аутоТГСК (см. табл. 3). У 6 пациентов с рецидивом/прогрессированием после аутоТГСК была проведена повторная аутоТГСК после циторедуктивной терапии.

При анализе отдаленных результатов в общей группе пациентов 3-летняя ОВ составила 85,2 ± 2,1 %, 3-летняя БСВ — 60,0 ± 2,7 % (рис. 1). За 3 года наблюдения частота развития рецидивов равнялась 31,5 %. Кумулятивный риск развития рецидивов на 1 год составил 31,5 %, 3 года — 43,7 %, 5 лет — 48,1 %, 10 лет — 48,1 %, 20 лет — 51,9 %.

При анализе непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов по разным режимам ВДХТ получены заслуживающие внимания данные. Так, срок приживления нейтрофилов был значимо меньше после применения режима LEAM, что, вероятно, связано с большей частотой использования

СКПК в качестве источника трансплантата у этих пациентов. В группе с режимом LEAM большее число больных достигли ПР и в последующем получали консолидацию новыми препаратами. В целом при наименьшей медиане наблюдения именно режим LEAM ассоциировался с наилучшими непосредственными и отдаленными результатами (см. табл. 3).

Факторы прогноза

С целью оценить влияние различных факторов на показатели ОВ были проанализированы следующие параметры: возраст на момент аутоТГСК, характер течения заболевания (первично-рефрактерное или рецидив), исторический период выполнения аутоТГСК (1996–2015 или 2016–2025 гг.), использование новых препаратов, статус болезни перед аутоТГСК, источник ГСК, режим ВДХТ, консолидация новыми препаратами после аутоТГСК. При однофакторном анализе возраст на момент аутоТГСК (включая возраст старше 35 лет), характер течения заболевания (первично-рефрактерное или рецидив), источник ГСК не оказывали влияния на ОВ. В то же время значимое положительное влияние на ОВ имели период выполнения аутоТГСК (2016–2025 *vs* 1996–2015 гг.), использование новых препаратов, достижение ПР перед аутоТГСК, режим ВДХТ, консолидация новыми препаратами после аутоТГСК. При многофакторном анализе независимыми критериями, оказывающими благоприятное влияние на ОВ, были использование новых препаратов перед аутоТГСК (отношение рисков [ОР] 0,317; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,121–0,834; p = 0,02) и достижение ПР на момент выполнения аутоТГСК (ОР 0,408; 95% ДИ 0,211–0,791; p = 0,008) (табл. 4). Как следует из анализа, назначение препаратов таргетного воздействия и/или ингибиторов иммунных контрольных точек перед проведением аутоТГСК снижает вероятность летального исхода на 68 %, а достижение ПР перед аутоТГСК улучшает показатели ОВ на 59 %.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ общей выживаемости

Критерий	ОР	95% ДИ	*p*
Новые препараты перед аутоТГСК	0,317	0,121–0,834	0,020
Полная ремиссия перед аутоТГСК	0,408	0,211–0,791	0,008

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ОР — отношение рисков.

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних десятилетий отмечаются значительные успехи в диагностике и лечении р/р кЛХ. Еще в начале 1990-х годов, по данным крупного регистрационного многоцентрового исследования EBMT, 1-летняя летальность без признаков рецидива достигала 12 %, а 3-летние частота развития рецидивов, ВБП и ОВ составляли 42, 46 и 60 % соответственно. Однако уже к 2014 г. часть этих показателей значительно улучшилась [58]. Существенные положительные сдвиги к настоящему времени во многом связаны с накоплением опыта и отработки технологии аутоТГСК, эволюцией сопроводительной терапии, повышением контроля над опухолью перед и после аутоТГСК [59], разработкой и совершенствованием режимов кондиционирования. Впрочем, оценка эффективности и безопасности многих режимов ВДХТ по литературным данным затруднена дозовой вариабельностью схем.

Так, актуальные клинические рекомендации определяют «золотой стандарт» BEAM следующим образом: кармустин 300 мг/м^2 в/в капельно в Д–6, цитарабин 200 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 ч с Д–5 по Д–2, этопозид 200 мг/м^2 в/в капельно с Д–5 по Д–2, мелфалан 140 мг/м^2 в/в капельно в Д–1 [1, 3]. При этом в литературе этот режим представлен в различных дозовых вариациях: кармустин 300–400 мг/м^2, этопозид 400–1600 мг/м^2, цитарабин 400–1600 мг/м^2, мелфалан 140 мг/м^2. Наибольшее разнообразие отмечается в отношении дозирования этопозида и цитарабина. По данным некоторых сравнительных исследований, меньшие дозы этопозида и цитарабина в режиме BEAM могут использоваться у ослабленных пациентов без риска ухудшения отдаленных результатов [60]. В свою очередь, широко варьирует дозовый диапазон разработанного в Онкологическом центре M.D. Anderson режима CBV: циклофосфамид 4,5–7,2 г/м^2, кармустин 300–600 мг/м^2, этопозид 750–2400 мг/м^2 [16]. Значительные колебания в дозах цитостатиков потенциально могут обусловливать значимые различия в эффективности и, особенно, токсичности одноименных режимов. Более того, отсутствие рандомизированных исследований не позволяет напрямую сравнивать различные режимы кондиционирования при ЛХ. Однако ряд ретроспективных наблюдений все же свидетельствует о возможном преимуществе одних режимов перед другими.

Так, в ретроспективных сравнениях BEAM превзошел режим CBV по эффективности и характеризовался меньшей токсичностью [41, 42]. BEAM сопоставим по эффективности с LEAM [19], Mito-L/PAM [44, 45], TEAM [31], TECAM [32]. Режим BEAM уступил BeEAM в отношении меньшей ВБП и большей частоты развития рецидивов при лучшем профиле токсичности и сопоставимых сроках приживления трансплантата, показателях ОВ, летальности вне рецидивов [43].

Ряд использовавшихся ранее терапевтических подходов и режимов кондиционирования в настоящее время не применяется. В частности, последовательная ВДХТ не доказала своего преимущества в рамках единственного рандомизированного проспективного исследования III фазы [14]. Использование режимов кондиционирования с тотальным облучением тела сегодня не рекомендуется в связи с высоким риском развития вторых опухолей [3, 61]. С появлением новых препаратов тандемная аутоТГСК потеряла свою актуальность [62]. Кроме того, достаточно редко используются режимы с таблетированной формой бусульфана, т. к. при сопоставимой эффективности токсичность режимов с бусульфаном значимо выше [37].

Вместе с тем разработка внутривенной формы бусульфана в Онкологическом центре M.D. Anderson стала новым витком в эволюции режимов ВДХТ. Так, в

ретроспективном сравнении режимов BEAM, BuMel, GemBuMel, вориностат/GemBuMel у 501 больного кЛХ режим GemBuMel превзошел по результатам BEAM и BuMel [36]. Кроме того, эффективность сочетания ингибитора гистондеацетилаз вориностата (режим вориностат/GemBuMel) была выше таковой при BEAM, BuMel, GemBuMel (5-летняя ОВ 87 %, ВБП 72 %) [36]. Следует отметить, что дальнейшее усиление эпигенетической модуляции путем добавления азацитидина к комбинации вориностат/GemBuMel не способствовало улучшению результатов лечения [63]. Сегодня исследователи из Онкологического центра M.D. Anderson видят определенную перспективу повышения результатов аутоТГСК при использовании комбинации PARP-ингибитора олапариба и кондиционирования, включающего вориностат, гемцитабин, бусульфан, мелфалан [64].

В нашем исследовании в общей группе больных р/р кЛХ (n = 356) 3-летние показатели ОВ, ВБП, БСВ также возросли и составили 85, 68 и 60 % соответственно. Показатель 1-летней летальности вне рецидива был 2,5 %, что соответствует мировым данным. Однако $^1/_3$ пациентов с рецидивами кЛХ после аутоТГСК все еще нуждались в продолжении активной противоопухолевой терапии.

Настоящее исследование охватывает большой исторический период в три декады, однако именно последнее десятилетие знаменуется значительными положительными изменениями в прогнозе кЛХ. Они включают ПЭТ-адаптированную стратегию, внедрение в рутинную клиническую практику новых препаратов (брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек) на этапе индукции ремиссии, консолидации, программ первой и последующих линий терапии. Этот факт определяет значительную неоднородность проанализированной популяции и, наряду с нерандомизированным ретроспективным характером, может рассматриваться как ограничение или недостаток настоящего исследования. Около половины включенных пациентов получали новые препараты на этапе до аутоТГСК, в качестве режима кондиционирования использовалось более 10 различных схем, у $^1/_3$ больных проведена консолидирующая терапия после трансплантации. При многофакторном анализе применение новых препаратов перед аутоТГСК и достижение ПР на момент выполнения аутоТГСК, но не режим кондиционирования оказывали значимое независимое положительное влияние на показатели ОВ. В группе пациентов с ПР перед аутоТГСК показатель ОВ на 3 года достигает 94 %. Это позволяет нам сделать вывод, что лучшие результаты в группе LEAM опосредованы совершенствованием терапии второй линии и увеличением частоты достижения ПР перед аутоТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В конце прошлого века концепция эскалации доз химиопрепаратов в составе режима BEAM показала преимущество в рандомизированных исследованиях в сравнении со стандартной терапией второй линии у пациентов с р/р кЛХ [6]. Сегодня история аутоТГСК при этом заболевании охватывает более трех десятилетий и включает свыше двух десятков режимов кондиционирования. До настоящего времени нет однозначных проспективных данных, свидетельствующих о преимуществе одного режима кондиционирования перед другими. Эффективность подхода значительной эскалации доз химиотерапии лимитирована ввиду непосредственной и отсроченной токсичности. Выбор схем ВДХТ в большинстве случаев обусловлен сложившейся практикой, опытом трансплантационной команды и логистикой необходимых препаратов. В целом при р/р кЛХ улучшение результатов аутоТГСК необходимо рассматривать в контексте комплекса мер по реализации проспективных рандомизированных исследований, стандартизации и оптимизации терапии второй линии и поддерживающего лечения, достижения ПЭТ-отрицательной ПР перед аутоТГСК, командного принципа работы, совершенствования сопроводительной терапии и инфекционного контроля, поиска новых прогностических маркеров риска развития рецидива, изучения эффективности клеточной терапии, а также комбинаций уже известных цитостатических препаратов и новых лекарственных средств на этапах до аутоТГСК и после ее выполнения.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Г.Д. Петрова, Г.С. Тумян, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовали. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. G.D. Petrova, G.S. Tumyan, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: Г.Д. Петрова.
Сбор и обработка данных: Г.Д. Петрова, Н.Н. Загузина.
Предоставление материалов исследования: Г.Д. Петрова, И.С. Монин, Н.М. Золотайкина, А.Ф. Сысоева, К.А. Пехова, О.А. Коломейцев.
Анализ и интерпретация данных: Г.Д. Петрова, Н.Н. Загузина, Г.С. Тумян.
Подготовка рукописи: Г.Д. Петрова, Г.С. Тумян.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: G.D. Petrova.
Data collection and processing: G.D. Petrova, N.N. Zaguzina.
Research materials provision: G.D. Petrova, I.S. Monin, N.M. Zolotaikina, A.F. Sysoeva, K.A. Pekhova, O.A. Kolomeytsev.
Data analysis and interpretation: G.D. Petrova, N.N. Zaguzina, G.S. Tumyan.
Manuscript writing: G.D. Petrova, G.S. Tumyan.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Г.Д. Петрова — https://orcid.org/0000-0003-4207-2822
И.С. Монин — https://orcid.org/0000-0001-7297-6932
Н.М. Золотайкина — https://orcid.org/0000-0002-1227-5605
А.Ф. Сысоева — https://orcid.org/0000-0002-8149-4844
К.А. Пехова — https://orcid.org/0000-0002-0345-6105
Е.Ф. Орлова — https://orcid.org/0009-0005-2793-0149
Л.Ю. Мальцева — https://orcid.org/0000-0002-4380-4522
Н.Н. Загузина — https://orcid.org/0009-0001-3829-6324
О.А. Коломейцев — https://orcid.org/0000-0003-3430-8540
Т.Т. Валиев — https://orcid.org/0000-0002-1469-2365
В.В. Гришина — https://orcid.org/0009-0009-4138-485X
Г.С. Тумян — https://orcid.org/0000-0002-5771-4413

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Российское профессиональное общество онкогематологов, Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», 2024. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/139_2. Ссылка активна на 29.05.2026. [Hodgkin Lymphoma. Clinical Guidelines. Russian Oncology Association, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Russian Society of Professional Oncohematologists, Non-Commercial Partnership for Hematology and Bone Marrow Transplantation Support "National Society of Hematologists", 2024. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/139_2. Accessed 29.05.2026. (In Russ)]

2. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М., 2021. [Demina E.A. Rukovodstvo po lecheniyu limfomy Khodzhkina. (Guidelines for the treatment of Hodgkin Lymphoma.) Moscow; 2021. (In Russ)]

3. Martinez A, Bazarbachi A, Sureda A. Classical Hodgkin's Lymphoma. The EBMT Handbook, 2024. pp. 799–808.

4. NCCN Guidelines Hodgkin Lymphoma. Version 1.2026. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (accessed 11.11.2025).

5. Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. Bone Marrow Transplant. 2025;60(11):1499–525. doi: 10.1038/s41409-025-02701-3.

6. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomized trial. Lancet. 1993;341(8852):1051–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)92411-l.

7. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy requiring autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.

8. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. Bone Marrow Transplant. 2021;56(7):1651–64. doi: 10.1038/s41409-021-01227-8.

9. Passweg JP, Baldomero H, Atlija M, et al. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. Bone Marrow Transplant. 2025;60(4):519–28. doi: 10.1038/s41409-025-02524-2.

10. Frei E 3rd, Teicher BA, Holden SA, Wang YY. Preclinical studies and clinical correlation of the effect of the alkylating dose. Cancer Res. 1988;48(22): 6417–23.

11. Teicher BA, Holden SA, Eder JP, et al. Influence of schedule on alkylating agent cytotoxicity in vitro and in vivo. Cancer Res. 1989;49(21):5994–8.

12. Martínez C, Boumendil A, Romejko-Jarosinska J, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after a previous autograft: a study of the lymphoma working party of the EBMT. Leuk Lymphoma. 2020;61(12):2915–22. doi: 10.1080/10428194.2020.1789624.

13. Smith EP, Li H, Friedberg JW, et al. Tandem Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Progressive or Recurrent Hodgkin Lymphoma: A SWOG and Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Phase II Trial (SWOG S0410/BMT CTN 0703). Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(4):700–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.798.

14. Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the Intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. Cancer. 2003;97(11):2748–59. doi: 10.1002/cncr.11414.

15. Vriesendorp HM. Aims of the conditioning. Exp Hematol. 2003;31(10):844–54. doi: 10.1016/s0301-472x(03)00229-7.

16. Jagannath S, Dicke KA, Armitage JO, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. Ann Intern Med. 1986;104(2):163–8. doi: 10.7326/0003-4819-104-2-163.

17. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(10):1065–72. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.06.006.

18. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 1997;20(6):451–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700913.

19. Sharma A, Kayal S, Iqbal S, et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. Springerplus. 2013;2:489. doi: 10.1186/2193-1801-2-489.

20. Visani G, Malerba L, Stefani PM, 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. doi: 10.1182/blood-2011-04-351924.

21. Саржевский В.О., Самойлова А.А., Мельниченко В.Я. и др. Безопасность и эффективность схемы BeEAC в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерных формах лимфом. Клиническая онкогематология. 2020;13(2):185–92. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-185-192. [Sarzhevskii V.O., Samoilova A.A., Melnichenko V.Ya., et al. Safety and Efficacy of BeEAC as a Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Lymphomas. Clinical oncohematology. 2020;13(2):185–92. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-185-192. (In Russ)]

22. Attal M, Canal P, Schlaifer D, et al. Escalating dose of mitoxantrone with high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide in patients with refractory lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1994;12(1):141–8. doi: 10.1200/JCO.1994.12.1.141.

23. Ramzi M, Mohamadian M, Vojdani R, et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. Exp Clin Transplant. 2012;10(2):163–7. doi: 10.6002/ect.2011.0092.

24. Tarella C, Zallio F, Caracciolo D, et al. High-dose mitoxantrone + melphalan (MITO/L-PAM) as conditioning regimen supported by peripheral blood progenitor cell (PBPC) autograft in 113 lymphoma patients: high tolerability with reversible cardiotoxicity. Leukemia. 2001;15(2):256–63. doi: 10.1038/sj.leu.2402011.

25. Waheed F, Kancherla R, Seiter K, et al. High dose chemotherapy with thiotepa, mitoxantrone and carboplatin (TMJ) followed by autologous stem cell support in 100 consecutive lymphoma patients in a single centre: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Leuk Lymphoma. 2004;45(11):2253–9. doi: 10.1080/10428190410001723250.

26. Wilson WH, Jain V, Bryant G, et al. Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. J Clin Oncol. 1992;10(11):1712–22. doi: 10.1200/JCO.1992.10.11.1712.

27. Sakellari I, Gavriilaki E, Bouziana S, et al. BEAC (carmustine, etoposide, cytarabine, and cyclophosphamide) in autologous hematopoietic cell transplantation: a safe and effective alternative conditioning regimen for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2019;54(6):921–3. doi: 10.1038/s41409-018-0395-y.

28. Lancet JE, Rapoport AP, Brasacchio R, et al Autotransplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 1998;22(3):265–71. doi: 10.1038/sj.bmt.1701325.

29. Jaimovich G, Ostriz MBR, Castro M, et al. CBeV (cyclophosphamide, bendamustine and etoposide) pre-autotransplant conditioning in persons with lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):265–7. doi: 10.1038/s41409-019-0528-y.

30. Perz J B, Giles C, Szydlo R, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. Bone Marrow Transplant. 2007;39(1):41–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1705544.

31. Sellner L, Boumendil A, Finel H, et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2016;51(2):212–8. doi: 10.1038/bmt.2015.273.

32. Joffe E, Rosenberg D, Rozovski U, et al. Replacing carmustine by thiotepa and cyclophosphamide for autologous stem cell transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2018;53(1):29–33. doi: 10.1038/bmt.2017.205.

33. Musso M, Scalone R, Marcacci G, et al. Fotemustine plus etoposide, cytarabine and melphalan (FEAM) as a new conditioning regimen for lymphoma patients undergoing auto-SCT: a multicenter feasibility study. Bone Marrow Transplant. 2010;45(7):1147–53. doi: 10.1038/bmt.2009.318.

34. Crump M, Smith AM, Brandwein J, et al. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. J Clin Oncol. 1993;11(4):704–11. doi: 10.1200/JCO.1993.11.4.704.

35. Stewart DA, Guo D, Sutherland JA, et al. Single-agent high-dose melphalan salvage therapy for Hodgkin's disease: cost, safety, and long-term efficacy. Ann Oncol. 1997;8(12):1277–9. doi: 10.1023/a:1008268027332.

36. Nieto Y, Gruschkus S, Valdez BC, et al. Improved outcomes of high-risk relapsed Hodgkin lymphoma patients after high-dose chemotherapy: a 15-year analysis Haematologica. 2022;107(4):899–908. doi: 10.3324/haematol.2021.278311.

37. Wadehra N, Farag S, Bolwell B, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(12):1343–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.08.039.

38. Gutierrez-Delgado F, Holmberg L, Hooper H, et al. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiotepa compared to a radiation-based regimen. Bone Marrow Transplant. 2003;32(3):279–85. doi: 10.1038/sj.bmt.1704110.

39. Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, et al. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. Blood. 1995;85(5):1381–90.

40. Colita A, Colita A, Bumbea H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. Front Oncol. 2019;9:892. doi: 10.3389/fonc.2019.00892.

41. William BM, Loberiza Jr FR, Whalen V, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(4):417–23. doi: 0.1016/j.clml.2013.03.009.

42. Puig N, Rubia J, Remigia MR, et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2006;47(8):1488–94. doi: 10.1080/10428190500527769.

43. Ran Wu, Liyuan Ma. BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Versus BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) as Conditioning Regimen Before Autologous Haematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cell Transplant. 2023;32:9636897231179364. doi: 10.1177/09636897231179364.

44. Halacoglu A, Serefhanoglu S. A Retrospective Comparison of Mitoxantrone-Melphalan and BEAM Conditioning Regimens Before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Lymphoma Patients. Indian J Hematol Blood Transfus. 2022;38(1):92–8. doi: 10.1007/s12288-021-01439-4.

45. Gunes AK, Serin I, Demir I, et al. Comparison of Mitoxantrone-Melphalan and BEAM Conditioning Regimens in Patients with Lymphoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2022;15(4):201–7. doi: 10.1016/j.hemonc.2021.03.005.

46. Xiong YY, Wang J, Wang L, et al. Comparison of CEAC, BEAM and IEAC conditioning regimens followed by autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma patients. Sci Rep. 2022;12(1):14369. doi: 10.1038/s41598-022-18540-x.

47. Singer S, Dean R, Zhao Q, et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(6):1107–15. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.032.

48. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630–6. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.

49. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.

50. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579–86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.

51. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

52. Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol. 2017;28(7):1436–47. doi: 10.1093/annonc/mdx097.

53. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., eds. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2023: incidence and mortality.) Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2024. (In Russ)]

54. Kim JW, Lee HJ, Yi HG, et al. Mitoxantrone, etoposide, cytarabine, and melphalan (NEAM) followed by autologous stem cell transplantation for patients with chemosensitive aggressive non-Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2012;87(5):479–83. doi: 10.1002/ajh.23150.

55. Mollee P, Gupta V, Song K, et al. Long-term outcome after intensive therapy with etoposide, melphalan, total body irradiation and autotransplant for acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2004;33(12):1201–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704506.

56. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: unadjusted analysis. Bone Marrow Transplant. 2001;28(10):909–15. doi: 10.1038/sj.bmt.1703260.

57. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling. Bone Marrow Transplant. 2001;28(11):1001–11. doi: 10.1038/sj.bmt.1703271.

58. Sureda A, Stavrik SG, Boumendil A, et al. Changes in patients population and characteristics of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the Lymphoma Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2020;55(11):2170–9. doi: 10.1038/s41409-020-0929-y.

59. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1853–62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.

60. Vély A, Couturier MA, Delepine P, et al. Comparison of efficacy and toxicity according to etoposide and cytarabine dosing in BEAM conditioning followed by autologous stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2023;64(13):2178–87. doi: 10.1080/10428194.2023.2251073.

61. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. J Clin Oncol. 2001;19(5):1395–404. doi: 10.1200/JCO.2001.19.5.1395.

62. Marouf A, Molinari N, Sibon D, et al. Tandem versus single haematopoietic stem cell transplant and BV maintenance in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A matched cohort analysis from the LYSA. Br J Haematol. 2023;202(2):379–83. doi: 10.1111/bjh.18859.

63. Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, et al. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma. Cancer. 2016;122(17):2680–8. doi: 10.1002/cncr.30100.

64. Nieto Y, Ramdial J, Valdez B, et al. Enhancement of High-Dose Chemotherapy and Autologous SCT with the PARP Inhibitor Olaparib for Refractory Lymphoma. Clin Cancer Res. 2025;31(6):975–82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3544.