

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПАЦИЕНТАМ С РЕЦИДИВАМИ И РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

В.В. Птушкин

Больные с рецидивами лимфомы Ходжкина представляют достаточно разнородную группу с точки зрения прогноза в зависимости от того, развился рецидив после радикальной лучевой терапии или химиотерапии, сроков его развития, а также от наличия клинических факторов прогноза

Применение современных режимов первой линии химио/радиотерапии позволяет индуцировать полную ремиссию у подавляющего большинства больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ), излечивая от 80 до 95% таких пациентов [1]. Тем не менее, от 5 до 20% из них имеют первично резистентное заболевание или рецидивируют после изначально полученной ремиссии. Проблема лечения этой группы больных сохраняет свою актуальность и в настоящее время. Больные с рецидивами ЛХ представляют достаточно разнородную группу с точки зрения прогноза в зависимости от того, развился рецидив после радикальной лучевой терапии или химиотерапии, сроков его развития, а также от наличия иных факторов прогноза (В-симптомы, анемия и др.). Имеет значение также распространенность заболевания на момент диагноза рецидива. Отдельную прогностическую группу представляют пациенты, резистентные к начальной терапии или имеющие множественные рецидивы.

Факторы прогноза

В нескольких исследованиях были выявлены различные признаки, ассоциирующиеся с большим или меньшим риском неуспеха лечения у больных с рецидивами ЛХ после химиотерапии первой линии. В этот список включали стадию (распространенную или локальную), время возникновения рецидива (ранние – до 12 месяцев или поздние – более 12 месяцев после окончания лечения), наличие экстранодального поражения, а также В-симптомов, анемии и лимфопении, пол, эффект химиотерапии второй линии и другие. При этом многие факторы прогноза часто не совпадают между исследованиями, что может определяться небольшим числом наблюдений, включением больных с первично рефрактерным заболеванием и отсутствием мультивариантного анализа. Широкое клиническое применение высокодозной химиотерапии привело к нивелированию некоторых из этих факторов, однако многие из них сохраняют свое значение и при сверхагрессивном лечении.

В самом объемном исследовании Германской группы по изучению ЛХ (GHSG) дан анализ 471 больного с рецидивами этого заболевания после начальной химиотерапии и/или радиотерапии, получивших различные виды лечения второй линии (радиотерапию, химиотерапию, высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток) [2]. При мультивариантном анализе клинических данных независимыми факторами прогноза оказались три: время рецидива ранее 12 месяцев, анемия (менее 120 г/л для мужчин и менее 105 г/л для женщин) и IV клиническая стадия в момент рецидива. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения, составляла на 5 лет соответственно 45, 32 и 18% для больных, имеющих 0-1, 2 и 3 неблагоприятных признака. По данным немецких специалистов сочетание 3-х неблагоприятных признаков имело место лишь у 8% пациентов и большинство из них (70%) входило в группу благоприятного прогноза (0-1 признак). В исследовании P.J.Vierman дан анализ течения болезни 379 пациентов с ЛХ, имевших распространенные стадии на момент начального диагноза и рецидивировавших после полихимиотерапии первой линии [3]. Все эти больные получили высокодозную химиотерапию в качестве второй линии лечения. При мультивариантном анализе из семи исследованных признаков на прогноз (ОВ и БСВ) влияли четыре: низкий уровень сывороточного альбумина, анемия, возраст и лимфопения. Пол, стадия заболевания и лейкоцитоз самостоятельного значимого влияния на прогноз не оказывали. Бессобытийная выживаемость на 10 лет составила 38, 23 и 7% для пациентов с наличием не более 1, 2-3 и 4 и более признаков из семи анализировавшихся. В аналогичном анализе D.E.Reese выживаемость без прогрес-

сирования после проведения высокодозной химиотерапии у больных с рецидивами ЛХ зависела от 3-х факторов: наличия В-симптомов, экстранодальных поражений и раннего (до 12 месяцев) возврата заболевания. Сочетание всех из перечисленных факторов не оставляло больным шанса на беспрогрессивную выживаемость через 3 года после окончания лечения. Был проведен анализ сводных результатов высокодозной химиотерапии 184 больных с ЛХ из 4-х трансплантационных центров СНГ: 2 центра из Российской Федерации (72 больных) и по одному центру из Республики Беларусь (81 больной) и Украины (31 больной). Подавляющее большинство пациентов (98,4%) получили ВХТ в связи с рецидивирующим или резистентным течением опухоли. Плановая реиндукция ремиссии перед высокодозным этапом проводилась у 156 больных, и полные ремиссии были констатированы у 25% больных, частичные – у 46,8%, стабилизация – у 12,8% и у 15,4% отмечено прогрессирование. Высокодозная химиотерапия увеличила число полных ремиссий до 68,2%, частичные ремиссии констатировались у 15,9% больных, стабилизация – у 10,8%, а дальнейшее прогрессирование отмечено лишь у 5,1%. При медиане прослеженности в 30 месяцев безрецидивная, общая и бессобытийная выживаемости достигли 77, 69 и 48% соответственно, а 5-летние прогнозируемые показатели – 69,7, 60 и 41,5% соответственно. Среди факторов прогноза, оказавших неблагоприятное влияние на ОВ, были выявлены следующие: IV стадия на момент рецидива, наличие В-симптомов и резистентность к стандартной реиндукционной химиотерапии [5].

Следует отметить, что долговременные результаты лечения пациентов с рецидивами ЛХ даже в благоприятных группах не являются оптимальными.

Лечение рецидивов ЛХ

Лечение рецидивов после радикальной лучевой терапии, как правило, не представляет больших трудностей. Полные повторные ремиссии достигаются на курсах химиотерапии первой линии (ABVD или BEACOPP) у 90% больных и многолетняя безрецидивная выживаемость в этой группе больных достигает 60-70% [6].

Рецидивы после полной ремиссии, индуцированной химиотерапией, представляют значительно большие трудности в лечении и результаты во многом определяются наличием неблагоприятных прогностических факторов прогноза на момент рецидива. В зависимости от этих факторов, а также принимая во внимание состояние пациента, для второй линии лечения применяются различные подходы: радиотерапия, монокимиотерапия, полихимиотерапия стандартными дозами альтернативных, не входящих в схемы первой линии препаратов, высокодозная химиотерапия с ауто- или аллогенной трансплантацией стволовых клеток, а также иммунотерапия.

Химиотерапия второй линии

У больных с поздним рецидивом полная повторная ремиссия может быть получена в 60-90% случаев либо на той же программе химиотерапии, что и первая, либо на

другой схеме первой линии, не обладающей перекрестной резистентностью (схемы MOPP и ABVD) [7]. Однако лишь 24% больных остаются в ремиссии через 3 года, и медиана выживаемости после рецидива составляет 4,3 года [8]. Результаты лечения больных с ранними, до 12 месяцев, рецидивами значительно хуже. Химиотерапия по схемам первой линии в этой группе больных малоэффективна – полной ремиссии удается достичь лишь у трети больных, а медиана ее продолжительности около 9 месяцев с медианой выживаемости в 2,6 года [8]. Для резистентных больных и больных с первым ранним рецидивом за последние два десятилетия было предложено несколько схем химиотерапии второй линии, включающих препараты нитрозомочевины (CCNU, BCNU), этопозид, платины, ифосфамида и др., однако применение даже самых эффективных из них (CEP, CEVD, B-CAV, декса BEAM, DHP, ICE, ASHAP) позволяет достичь полных ремиссий не более, чем у 40-44% больных [7,9] со столь же короткими безрецидивной и общей выживаемостью. Малоутешительны и результаты лечения вторых и последующих рецидивов. Общая эффективность схем третьей линии не превышает 60%, а частота полных ремиссий – 20-40% [10]. При этом с каждым последующим рецидивом уменьшается длительность ремиссий.

Аутологичная трансплантация

В последние годы увеличился интерес к использованию более интенсивных химиотерапевтических режимов в лечении прогностически неблагоприятных форм ЛХ. Препятствием для увеличения дозы в большинстве случаев является цитостатическое поражение костного мозга – миелотоксичность. Результативным способом борьбы с миелодепрессией, позволяющим многократно увеличить дозы химиопрепаратов, является трансплантация кроветворной ткани, способной восстанавливать нормальное кроветворение при его лекарственном повреждении.

Этот подход лег в основу попыток использования высокодозной химиотерапии у больных с прогностически неблагоприятными формами лимфомы Ходжкина. К настоящему времени получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности данного подхода при лечении больных с рецидивами заболевания [11, 12]. Два рандомизированных контролируемых исследования, проведенных в 1990-х годах, показали значимое преимущество высокодозной химиотерапии. В исследовании D.Linch [13] у пациентов с полной или частичной ремиссией после проведения двух курсов химиотерапии второй линии miniBEAM с включением BCNU, мelfалана, цитарабина и этопозид, рандомизированно назначались либо курс высокодозной химиотерапии теми же препаратами, но в высоких дозах с трансплантацией костного мозга, либо дополнительно 2 курса исходной химиотерапии miniBEAM. После окончания лечения больные получали лучевую терапию на область массивного поражения. Исследование было прекращено преждевременно после включения первых 40 больных в связи со статистически значимым преимуществом в группе высокодозной хими-

отерапии. При медиане наблюдения в 3 года бессобытийная выживаемость была статистически значимо выше в высокодозной группе и составила 53% против 10% в группе стандартного лечения ($p=0,025$). Общая выживаемость была также выше в группе высокодозной химиотерапии, но различие не было статистически значимым. Это могло объясняться тем, что многие пациенты контрольной группы после рецидива получали высокодозную химиотерапию с хорошим эффектом.

Аналогичное по схеме (4 дека ВЕАМ против 2 дека ВЕАМ с ВХТ ВЕАМ с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных клеток) многоцентровое исследование было проведено в Германии [15]. Результаты его были во многом сходны с результатами Британского. При медиане наблюдения в 3 года выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе высокодозной химиотерапии была 55%, а в группе стандартной химиотерапии дека ВЕАМ 34% ($p=0,019$). Этот показатель оказался значимо лучше и в группе ранних (41% против 12% $p=0,007$) и поздних рецидивов (75% против 44% $p=0,02$). Общая выживаемость значимо не изменилась. Пересмотр данных при медиане наблюдения в 7 лет [16] показал, что выживаемость, свободная от неудач лечения, на всю группу сохранялась более высокой среди получивших высокодозную химиотерапию (49% против 32% $p=0,02$). Следует отметить, что больные с множественными рецидивами от проведения высокодозной химиотерапии не выиграли, и выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 32% для стандартного направления протокола и 27% для высокодозного, хотя и в ограниченной по объему подгруппе (24 пациента). Значимых различий в общей выживаемости не было выявлено. Последний факт также может объясняться тем, что большинство больных в группе стандартной химиотерапии получили высокодозную после рецидива.

В отличие от больных с агрессивными неходжкинскими лимфомами, у которых высокодозная химиотерапия мало эффективна при резистентности, у больных с ЛХ она может иметь смысл. По некоторым данным долговременная выживаемость в группе больных ЛХ с первичной рефрактерностью к химиотерапии первой и даже второй линии может составлять 20-30%. Подобные результаты, по мнению Josting, отчасти являются результатом отбора [16]. Больные с быстрой прогрессией, пожилые, с плохим статусом и малым числом полученных стволовых клеток, как правило, не включаются в исследования.

Аллогенная трансплантация

Использование трансплантации аутологичных стволовых клеток после высокодозной химиотерапии имеет ряд недостатков: существует риск реинфузии опухолевых клеток, попадающих в трансплантат. Кроме того, у больных, получавших множественные курсы предшествующей химио/радиотерапии, часто не удается получить необходимое для трансплантации количество стволовых клеточных клеток. Применение стволовых клеток донора лишено этих недостатков и обладает дополнительным

преимуществом за счет иммунологической реакции трансплантат против опухоли. С другой стороны, иммунологическая реакция трансплантативной иммунной системы неспецифична и может повреждать здоровые ткани больного. Первые исследования по использованию аллотрансплантации после высокодозной химиотерапии в качестве второй линии лечения у больных с рецидивами ЛХ оказались разочаровывающими из-за крайне высокой токсической смертности. По данным Американского и Европейского регистров она составляла 43-61% [17,18]. Сравнение выживаемости пациентов, получивших в первом рецидиве ЛХ высокодозную химиотерапию с аутологичной или аллогенной трансплантацией стволовых клеток, показало преимущество первой. Общая выживаемость на 4 года составила 24% для аллотрансплантации и 60% для аутотрансплантации [19].

В последние годы предпринимаются усилия снизить токсичность аллотрансплантаций за счет использования режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью (минитрансплантаций). В нескольких исследованиях показано, что собственно трансплантационная летальность после минитрансплантаций составляет около 5% [20] с достижением долговременной выживаемости около 45% на 3 года [21]. При этом основным фактором прогноза явилась химиочувствительность опухоли в момент рецидива. Все больные с резистентностью погибли в течение года. В то же время эти подходы до настоящего времени находятся в стадии изучения.

Радиотерапия

Работы по применению радиотерапии при рецидивах ЛХ немногочисленны. Тем не менее, их результаты заслуживают внимания, так как в целом ряде клинических ситуаций позволяют добиваться длительной ремиссии. В одной из ранних публикаций В.Р. Leight [22] описывает результаты применения радиотерапии расширенными полями на все известные области поражения в дозе 17-50Гу у 28 больных с рецидивами или прогрессированием ЛХ в областях, не облучавшихся ранее. Двенадцать из этих больных получили лучевую терапию вместе с цитостатиками. Полная ремиссия была достигнута у 93% пациентов, а общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования на 5 лет составили 63 и 40% соответственно.

В более объемном исследовании В. Campbell [23] радиотерапия была использована как вторая или третья линия лечения у 81 больного с рецидивами и резистентностью к химиотерапии. Трое из этих больных имели рецидивы после высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией костного мозга. Как и в предыдущем исследовании, частота полных ремиссий после облучения в средней дозе 36Гу была достаточно высокой, составив 75%. На 10 лет общая выживаемость и выживаемость, свободная от неудач лечения, составили 45,7 и 32,8%. Эти цифры сопоставимы с результатами высокодозной химиотерапии. Следует однако отметить, что вероятность достижения ПР в I-II стадиях составила 80% против 47% в III-IV стадиях.

Самое крупное исследование Германской группы по изучению ЛХ включило в анализ данные 100 пациентов, получивших лучевую терапию в первом рецидиве заболевания [24]. Начальная терапия включала облучение (7%), химиотерапию (62%) и комбинированное лечение (31%). Частота полных ремиссий составила 77%, однако, как и в предыдущем исследовании, больные с распространенными рецидивами (III-IV стадии) достигали полной ремиссии гораздо реже – 12 % против 88% у больных с ограниченными стадиями. Общая выживаемость и выживаемость, свободная от неудач лечения, составили на 5 лет соответственно 51 и 28%. Эти результаты следует воспринимать с определенной осторожностью в связи с их ограниченным объемом и отбором пациентов (большой процент ограниченных стадий, рецидив вне зоны предшествующего облучения). Тем не менее, больные с ограниченным по распространенности рецидивом и отсутствием факторов отрицательного прогноза (В-симптомы, анемия, не было полной ремиссии) могут успешно использовать этот вариант лечения.

Монохимиотерапия

Для больных, которые не могут перенести высокодозную химиотерапию или полихимиотерапию второй линии в связи с тяжестью состояния, или для тех, кто рецидивировал после нее, остается крайне мало возможностей лечения. Одной из них является монохимиотерапия, позволяющая сдерживать быструю прогрессию опухоли и улучшать качество жизни пациентов. Среди препаратов, показавших достаточный эффект при низкой токсичности, можно выделить гемцитабин, винорельбин и винбластин. Среди 23 больных с рецидивным/рефрактерным течением ЛХ применение гемцитабина в дозе 1,2 г/м² в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла химиотерапии позволило индуцировать полные ремиссии в 9% и частичные в 30% случаев [25]. Длительность ремиссий составляла в среднем около 7 месяцев. Применение гемцитабина в несколько сниженной дозе у 29 больных с рецидивами (18 после высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией) позволило достичь частичного ответа в 22% случаев при сходной длительности эффекта [26].

Винбластин применялся в группе из 17 больных с рецидивами после аутотрансплантации в дозе 4-6 мг/м² каждые 1-2 недели. Частота общего ответа составила 59%, при этом у 2 больных ремиссия была полной [27]. Интересно, что больные с полной ремиссией сохраняли ее к моменту публикации в сроки 4,6 и 9 лет, продолжая получать

препарат. Еще один цитостатик из группы винкаалкалоидов – винорельбин оказался эффективным в монотерапии у пациентов с рецидивами ЛХ. Применение винорельбина в дозе 30 мг/м² у 24 больных, получивших множественные курсы химиотерапии в анамнезе, сопровождалось достижением полной или частичной ремиссии в 50% случаев [28].

Иммунотерапия

Попытки разработать эффективные терапевтические моноклональные антитела к клеткам ЛХ оказались разочаровывающими. В качестве мишени часто использовался антиген CD30, так как он представлен почти на всех клетках классической ЛХ и относительно редко экспрессируется нормальными тканями. Преклинические результаты использования антител к CD30 были обнадеживающими, однако в клинике применение химерических антител SGN30 у 21 больного не привело к существенной регрессии опухоли [29]. Гуманизированные антитела к CD30 (MDX 060) оказались способны индуцировать частичный ответ лишь у 4 пациентов из 40 [30]. В настоящее время проводятся исследования по совместному назначению моноклональных антител с различными цитостатиками (доксорубин, блеомицин, гемцитабин, винбластин, дакарбазин) с целью использовать потенциальный синергизм комбинации двух классов препаратов.

В связи с низкой активностью собственно моноклональных антител при ЛХ предпринимались попытки связывать их с радиоизотопами или токсинами, чтобы усилить противоопухолевый эффект. Применение иммуноконъюгата SGN30 и MMAE (ауристатин монометил Е), который является синтетическим аналогом ингибитора тубулина - доластатина 10, в эксперименте при ЛХ сопровождалось выраженным противоопухолевым эффектом [31]. Применение у 21 пациента с рецидивами ЛХ антител к CD30, связанных с радиоактивным йодом, сопровождалось объективным ответом у 29% из них при одной полной ремиссии [32].

Альтернативной мишенью для иммунологического воздействия в клетках ЛХ могут рассматриваться белки вируса Эпштейна-Барр (EBV), которые присутствуют в 40% клеток данной опухоли. Терапевтические подходы при этом включают введение цитотоксических Т-лимфоцитов или использование вакцин на основе латентного мембранного протеина (LMP1). Первые клинические результаты показали возможность сохранения длительной ремиссии у пациентов с рецидивами ЛХ, получивших инфузии цитотоксических лимфоцитов [33,34].

Список литературы

1. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease // N. Engl. J. Med. 2003. – Vol.348. – P.2386-2395.
2. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.221-230.
3. Bierman P.J., Lynch J.C., Bociek R.G. et al. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13. – P.1370-1377.

4. *Reece D.E., Connors J.M., Spinelli J.J. et al.* Intensive chemotherapy CBV + cisplatin and ABMT for Hodgkin's disease in first relapsed after combined chemotherapy // *Blood*. – 1994. – Vol.83. – P.1193-1199.
5. *Жуков Н.В., Усс А.Л., Афанасьев Б.В., Караманеит Е.Е., Птушкин В.В.* Опыт применения высокодозной химиотерапии при рецидивирующем течении и рефрактерных формах лимфомы Ходжкина (ретроспективный анализ данных четырех трансплантационных центров Республики Беларусь, Российской Федерации и Украины) // *Современная онкология*. – 2006. – т.86, №1. – С.16-21.
6. *Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al.* Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP // *Cancer*. – 1979. – Vol. – 36. – P.252-259.
7. *Harker W.G., Kusblan P., Rosenberg S.A.* Salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease // *Ann. Intern. Med.* – 1984. – Vol.10. – P.440-446.
8. *Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C. et al.* Conventional dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy, the low probability of cure // *Journal of Clinical Oncology*. – 1992. – Vol.10. – P.210-218.
9. *Pfreundschub M.G., Schoppe W.D., Fuchs R. et al.* CEVD in Hodgkin's lymphoma, refractory to COPP and ABVD, A multicenter trial of German Hodgkin Study Group Cancer Treated Report. – 1987. – Vol.72. – P.1203-1207.
10. *Santoro A., Viviani S.S., Valagussa P.* CCNU, etoposide & prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease // *Semin Oncol.* – 1986. – Vol.13. – P.23-28.
11. *Mabendra P., Johnson D., Hood I.M.* High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for poor risk and refractory lymphoma, a single centre experience of 123 patients // *Bone Marrow Transpl.* – 1996. – Vol.17. – P.973-978.
12. *Phillips G.L., Wolff S.N., Herzig R.H. et al.* // High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease // *Blood*. – 1989. – Vol.73. – P.2086-2092.
13. *Linch D.C., Goldstone A.H., 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. – Vol.341. – P.1051-1054.
14. *Schmitz N., Pfistner B., Sextro 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. – Vol.359. – P.2065-2071.
15. *Schmitz N., Haverkamp H., Josting A. et al.* Long term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): Updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [abstract] // *Proc ASCO*. – 2005. – Vol.23. – 562 S.
16. *Josting A., Rueffer U., Franklin J., Sieber M., Diehl V., Engert A.* Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group // *Blood*. – 2000. – Vol.96. – P.1280-1286.
17. *Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A. et al.* Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.572-578.
18. *Milpied N., Fielding A.K., Pearce R.M. et al.* Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.1291-1296.
19. *Peniket A.J., Ruiz de Elvira M.C., Taghipour G. et al.* An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. – 2003. – Vol.31. – P.667-678.
20. *Kogel KEMD, McSweeney PAMD.* Reduced-intensity allogeneic transplantation for lymphoma // *Curr. Opin. Oncol.* – 2002. – Vol.14. – P.475-483.
21. *Schmitz N., Sureda A., Robinson S.* Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells after nonmyeloablative conditioning for Hodgkin's disease: indications and results // *Semin. Oncol.* – 2004. – Vol.31. – P.27-32.
22. *Leigh B.R., Fox K.A., Mack C.F. et al.* Radiation therapy salvage of Hodgkin's disease following chemotherapy failure // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol.27. – P.855-862.
23. *Campbell B., Wirth A., Milner A. et al.* Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol.63. – P.1538-1545.
24. *Josting A., Nogova L., Franklin J. et al.* Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.1522-1529.
25. *Santoro A., Bredenfeld H., Devizzi L. et al.* Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: Results of a multicenter phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.2615-2619.
26. *Venkatesh H., Di Bella N., Flynn T.P. et al.* Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma // *Clin. Lymphoma*. – 2004. – Vol.5. – P.110-115.
27. *Little R., Wittes R.E., Longo D.L. et al.* Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.584-588.

28. *Devizzi L., Santoro A., Bonfante V. et al.* Vinorelbine: An active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol.5. – P.817-820.

29. *Leonard J.P., Rosenblatt J.D., Bartlett N.L. et al.* Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 monoclonal antibody) in patients with refractory or recurrent Hodgkin's disease [abstract] // *Blood.* – 2004. – Vol.104. – P.2635.

30. *Ansell S.M., Byrd J.C., Horwitz S.M. et al.* Phase I/II, open-label, dose-escalating study of MDX-060 administered weekly for 4 weeks in subjects with refractory/relapsed CD30 positive lymphoma [abstract] // *Blood.* – 2004. – Vol.104. – P.2636.

31. *Francisco J.A., Cervený C.G., Meyer D.L. et al.* cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity // *Blood.* – 2003. – Vol.102. – P.1458-1465.

32. *Schnell R., Dietlein M., Staak O. et al.* Non-myeloablative radio-immunotherapy with a iodine-131-tagged anti-CD30 antibody (¹³¹I-Ki-4) in patients with refractory Hodgkin's lymphoma // *Blood.* – 2002. – Vol.100. – P.203A.

33. *Bollard C.M., Aguilar L., Straatbof K.C. et al.* Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus⁺ Hodgkin's disease // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol.200. – P.1623-1633.

34. *Duraiswamy J., Sherritt M., Thomson S. et al.* Therapeutic LMP1 polypeptide vaccine for EBV-associated Hodgkin disease and nasopharyngeal carcinoma // *Blood.* – 2003. – Vol.101. – P.3150-3156.

Поступила в редакцию 31.05.2007 г.