

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР

«ОВ» _____ 2014
А.А.МАСЧАН
«ОВ» _____ 2014



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА
(ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

Мякова Наталья Валерьевна — д-р мед. наук, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих встречах гематологов, иммунологов, конференциях и съездах 2012-2014 гг.

Лечение и диагностика лимфомы ходжкина (лимфогранулематоз)

Код по МКБ-10 : C81.0, C81.2, C81.3

ЛИМФОМАХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)

Нозологическая группа : ЛимфомаХоджкина (ЛХ)– Код по МКБ-10: С 81

Нозологические единицы:

- Классическая лимфомаХоджкина:

Лимфоцитарное преобладание (С81.0)

Смешанно-клеточный вариант (С81.2)

Лимфоцитарное истощение (С81.3)

- Нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием

ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

Лимфома Ходжкина – это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфоузлов.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

ЛХ занимает по частоте встречаемости пятое место среди злокачественных заболеваний у детей, уступая лимфобластному лейкозу, неходжкинским лимфомам, опухолям мозга и нейробластоме, и составляет 5-7% в структуре онкозаболеваний. Заболевание встречается во всех возрастных группах, за исключением детей 1-го года жизни и редко – до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей лимфома Ходжкина составляет около 40 %, в возрастной группе до 12 лет чаще болеют мальчики, у подростков соотношение ЛХ у мальчиков и девочек примерно одинаково. Заболеваемость ЛХ у детей составляет 0,7-0,9 на 100 000 детского населения (по данным Международных регистров). Повышен риск заболеть ЛХ у детей с первичными ИДС – атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и СКВ.

ДИАГНОСТИКА:

Морфологическая характеристика ЛХ

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Риид (БШР), количество их в опухоли не превышает 1-10%. Это крупные клетки, достигающие 20-25 микрон в диаметре, имеющие два и более ядер. Каждое ядро содержит 1-2 крупные выбухающие нуклеолы. Ядра окружены обильной базофильной или слабооксифильной цитоплазмой с околядерным просветлением и утолщенным краем, нередко вакуолизированной. Обнаружение клеток БШР является непрямым условием диагноза ЛХ. Клетки, имеющие схожую с клетками БШР морфологию, но одно ядро, получили название клеток Ходжкина. Считается, что они являются предстадиями клеток БШР, но не имеют однозначного диагностического значения, так как морфологически очень схожи с иммунобластами, встречающимися при неспецифических поражениях лимфоузлов.

Гистологическая классификация (1971 г), дополненная согласно Международной классификации лимфоидных опухолей ВОЗ 2008 года.

Лимфоцитарное преобладание: составляет 5-6% от случаев ХЛ. Архитектоника лимфоузла частично или полностью стерта. Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами. Определяется пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов, что трудно дифференцировать от реактивной гиперплазии. Обычно не выявляется фиброз, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки БШР немногочисленны. Этот вариант преобладает у мужчин среднего возраста, В-симптомы и медиастинальная лимфоаденопатия не характерны.

Смешанно-клеточный вариант (С81.2) встречается в 15-30% случаев ЛХ, в России этот вариант составляет до 75% случаев ЛХ у детей. Клетки БШР и клетки Ходжкина многочисленны. Рисунок лимфоузла стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза. Встречается в любом возрасте, часто вовлекаются абдоминальные лимфоузлы и селезенка.

Лимфоцитарное истощение (С81.3) самый редкий вариант ЛХ (менее 1%). Включает в себя два подтипа – диффузный склероз и ретикулярный тип. Диффузный склероз

характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжёлой соединительной ткани, среди которых располагаются небольшие скопления клеток, главным образом – клетки Ходжкина, БШР, фибробласты. Ретикулярный вариант характеризуется обилием клеток БШР. Кроме того, может определяться различное количество гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространён, рисунок узла стерг. Часто встречается у взрослых и пожилых людей, ВИЧ-инфицированных лиц. В процесс вовлекаются абдоминальные лимфоузлы, селезенка, печень, костный мозг без поражения периферических лимфоузлов

Вариант с нодулярным склерозом (С81.1) наиболее частый вариант ЛХ в развитых странах (60-80%) имеет два характерных признака – своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодулы) и наличие, наряду с типичными клетками, «лакунарных клеток». На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют два типа варианта с нодулярным склерозом. Ко второму типу (15-25%) относят случаи, в которых более 25% нодулярных структур содержат многочисленные уродливые клетки БШР, либо более 25% нодулярных структур характеризуется истощением лимфоидной ткани, либо в более чем 80% нодулярных структур обнаруживается фиброзно-гистиоцитарное содержимое, остальные случаи относят к 1 типу (75-85%). Часто встречается у подростков, обычно поражается средостение и наддиафрагмальные лимфоузлы.

Нодулярное лимфоидное преобладание (НЛП): составляет 4-5% от ЛХ. Ткань лимфоузла полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста. Опухолевые клетки представлены лимфогистиоцитарным (L&H) вариантом клеток БШР – с крупным складчатым, скрученным или многодольчатым ядром, тонкой ядерной мембраной, многочисленными базофильными мелкими ядрышками и умеренно развитой бледно окрашенной цитоплазмой, иногда эти клетки сравнивают с воздушной кукурузой (popcorn-клетки). L&H клетки обычно располагаются в центральной зоне нодулярных структур и не образуют явных скоплений. Типичные клетки БШР немногочисленны или отсутствуют. Среди клеток инфильтрата преобладают лимфоциты, в меньшем количестве обнаруживаются гистиоциты, которые могут образовывать небольшие скопления. На периферии нодулярных образований иногда встречаются реактивные плазматические клетки. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты почти всегда отсутствуют. Приблизительно в 18% случаев в поражённом лимфоузле встречается прогрессивная трансформация светлых центров размножения – особый тип реактивной

гиперплазии. Он характеризуется появлением узлов, представляющих собой увеличенный фолликул, в котором светлый центр размножения вытеснен клетками зоны мантии. В 70% случаев встречается у мужчин среднего возраста, чаще поражаются периферические лимфоузлы, характерным является бессимптомное, медленно текущее увеличение лимфоузлов одной анатомической зоны. В-симптомы встречаются редко. У более, чем 90% пациентов удается достичь полной ремиссии.

Иммунофенотипирование:

Иммунофенотипические признаки клеток при разных вариантах ЛХ

Маркер	Классическая ЛХ	Вариант с НЛП
CD15	+/-	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
CD79a	-/+	+
EMA (эпителиальный мембранный антиген)	-	+/-
EBV (в клетках БШР)	+(50%)	-
Т-кл. CD 57+	-	+
Ig	-	+/-

Клональные цитогенетические аномалии обнаруживаются в большинстве случаев классической ЛХ при изучении кариотипа, часты внутриклональные вариации, доказывающие хромосомную нестабильность. В большом количестве случаев установлена аномалия 14q, как при В-клеточных лимфомах.

ОБСЛЕДОВАНИЕ:

Анамнез:

Является важной частью диагностической процедуры. Основные вопросы

1. общее состояние ребенка – наличие потери массы тела более чем на 10% за последние 3-6 мес, субфебрилитет, недомогание, слабость, ночные обильные поты, кожный зуд, слабость, анорексия.
2. навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ
3. наличие болей в животе, увеличение объема живота
4. наличие болей в костях, спине, патологические переломы
5. сроки и темпы увеличения лимфоузлов .Основным симптомом является лимфаденопатия, увеличение лимфоузлов происходит постепенно, ассиметрично

Физикальное обследование:

1. Увеличение лимфоузлов. Лимфоузлы безболезненные плотные подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов.. В 90% случаев инициально увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы лимфоузлов, в 60-80% шейные, до 60% медиастинальные. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные лимфоузлы, любые группы внутрибрюшных, паховые.

2. Экстранодулярные очаги

- прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие соответствующих симптомов, чаще плеврита; редко бывает перикардит
- спленомегалия: увеличение селезенки при ЛХ выявляется часто, но это не всегда происходит за счет ее поражения опухолью: при удалении селезенки очаги поражения выявляются в 26% случаев. При этом практически всегда бывают поражены лимфоузлы ворот селезенки и парааортальные лимфоузлы. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии
- поражение ЦНС может развиваться в далеко зашедших случаях ЛХ, симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли;
- поражение костей - чаще поражаются позвонки, тазобедренные суставы;
- вовлечение костного мозга встречается в 5-10% случаев ЛХ и диагностируется при обнаружении очагов лимфогранулематозной ткани с единичными клетками Ходжкина и БШР при гистологическом исследовании костного мозга, полученного при трепанобиопсии..

3. Паранеопластические симптомы

- феномен гемофагоцитоза, который может быть причиной цитопении;
- тромбоцитопеническая пурпура с типичной клинической презентацией;
- Кумбс-положительная гемолитическая анемия;
- системный васкулит.

ДИАГНОСТИКА

1. *Клинический анализ крови*: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ встречается практически у всех больных. Могут быть умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.
2. *Биохимический анализ крови*: мочевины, креатинина, общий белок, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, электролиты, гамма-глобулин и альфа-2-глобулин.
3. *Определение группы крови и резус-фактора*.
4. *Коагулограмма, иммуноглобулины А, G, М*.
5. *Вирусологическое исследование*: определение антител к варицелла-зостер, ЭБВ, ЦМВ, ВИЧ, вирусу простого герпеса, токсоплазмозу, гепатиту А, В, С (HCV-PCR).
6. *Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов и органов брюшной полости* дает информацию о наличии увеличенных лимфоузлов, инфильтратов в паренхиматозных органах. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.
7. *Рентгенография грудной клетки* проводится в двух проекциях – прямой и боковой, позволяет выявить увеличение лимфоузлов средостения, инфильтраты в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард.
8. *Трепанобиопсия подвздошной кости* из 1-2-х точек, кроме IА и IIА стадий болезни, проводится под общей анестезией

9. Биопсия периферического лимфоузла, наиболее диагностически информативного и наиболее удобно расположенного. Патоморфологическое, иммуногистохимическое, цитогенетическое, микробиологическое исследование полученного материала.

10. Компьютерная томография с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза - необходимый компонент обследования для стадирования процесса.

11. Магнитно-резонансная томография используется для выявления поражения костной системы и ЦНС при необходимости.

12. Методы радиоизотопной диагностики полезны для подтверждения наличия костных поражений при наличии показаний (боли, переломы)

13. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -флуородезоксиглюкозы – может применяться при инициальном стадировании заболевания, для оценки результатов лечения и статуса ремиссии, установления рецидива ЛХ.

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

14. Функциональные исследования

- ЭКГ, ЭХО-КГ
- ЭЭГ (необязательно)
- Подросткам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы и , по возможности, криоконсервация ткани яичника.

Определение поражения лимфоузлов

- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата менее 1 см, то регион считается не пораженным.
- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата составляет более 2 см, то регион считается пораженным.
- Если диаметр лимфоузла или конгломерата составляет 1-2 см, то вовлечение области в процесс сомнительно, требуется анализ дополнительных критериев, таких как клинические данные, ультразвуковое исследование, ответ на терапию

(если размеры не изменились после химиотерапии, в то время как пораженные лимфоузлы хорошо сократились, то область считается не вовлеченной).

- Вовлечение Вальдейерова кольца устанавливается на основании клинического осмотра, предпочтительнее ЛОР-врачом и иногда не измеримо: поражение есть/нет; локализация слева/справа; проведения биопсии не требуется

Определение экстранодальных поражений

Плевра и перикард

- Плевра считается вовлеченной если:
- опухоль прилежит к плевре без инфильтрации ее листка или
- опухоль прорастает грудную клетку или
- имеется плевральный выпот, который не является геморрагическим.
- Перикард считается вовлеченным если:
- опухоль тесно прилежит к перикарду или
- имеется перикардальный выпот.
- Поражение плевры и/или перикарда обозначается литерой E в стадии заболевания.

Поражение легких

- Диссеминированное поражение легких (стадия IV) определяется если:
- имеется более 3 очагов или
- легочный очаг диаметром более 10 мм.
- Если очаги диаметром менее 10 мм, стадия IV не присваивается, так как эти пациенты имеют хороший прогноз.
- Литера E устанавливается, если имеется ограниченное поражение в пределах одной доли легкого или расширение корня легкого с гомолатеральной лимфаденопатией.

Поражение печени и селезенки

- при поражении печени всегда устанавливается стадия IV.
- вовлечение только селезенки без лимфаденопатии, классифицируется как стадия I.
- Увеличение печени, селезенки не означает их поражения.

Очаговые изменения структуры печени/селезенки, определяемые по данным ультразвукового исследования характерны для опухолевого поражения. В

сомнительных случаях, печень/селезенка считаются пораженными, если после проведения двух циклов химиотерапии очаги исчезли или значительно уменьшились в размерах

Поражение костей/костного мозга

Кости считаются пораженными если:

- положительная биопсия кости или
- изменения определяются по данным КТ
- МРТ позитивные изменения костей и соседних мягких тканей (накопление контрастного препарата).
- Поражение костного мозга определяется на основании данных трепанобиопсии кости.
- Трепанобиопсия обязательна во всех случаях, кроме I или IIА стадии заболевания. При поражении кости или костного мозга устанавливается стадия IV.

Показания для инвазивных процедур

Биопсия костного мозга

- Всем пациентам со стадией заболевания >IIА должна проводиться трепанобиопсия из одной или двух областей.

Селективная лапароскопия

- Селективная лапароскопия без спленэктомии показана только в редких случаях, если поражение сомнительно по данным КТ/МРТ или ультразвукового исследования.

Овариопексия

- Во всех случаях проведения лучевой терапии на подвздошную область должен рассматриваться вопрос о необходимости гомолатеральной овариопексии у девочек.
- Овариопексия особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр., так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если лучевая терапия проводится с противоположных полей в СОД 25 Гр. и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.

- При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой! Процедура выполняется хирургом немедленно после консультации лучевого терапевта до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

Биопсия лимфоузла

- Выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.
- Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда
- Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.
- Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.
- Желательно согласование объема биопсии с патологом.
- Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
- Материал для гистологического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1
- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии.

СТАДИРОВАНИЕ

По Международной клинической классификации ЛХ выделяют 4 стадии, определение которых практически не изменилось со времени первых разработок (1965г. Рау-классификация, 1971г. - классификация Ann-Arbor).

Стадии:

1. Вовлечение единичного отдельного лимфоузла или региона или структуры
2. Вовлечение 2-х и более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы
3. Вовлечение лимфатических узлов или регионов по обе стороны диафрагмы
4. Вовлечение экстранодальных областей, исключая случаи, описанные в категории “Е”

Определения

- Отсутствие В симптомов
- При наличии хотя бы одного из системных симптомов
- Необъяснимая потеря веса более 10% за последние 6 месяцев
- Лихорадка, не связанная с инфекцией 38 °С
- Проливные, ночные поты
- Вовлечение одиночного экстранодального участка, прилежащего или связанного с пораженным лимфатическим регионом не меняет стадию
-

Исключение: поражение печени и костного мозга всегда является стадией IV.

Поражение легких диагностируется по результатам рентгенографии и КТ, биопсии не требуется. Поражение селезенки без признаков лимфоаденопатии классифицируется как I стадия.

При наличии хотя бы одного из симптомов активности в определение стадии добавляется литера В, без них – А.

При поражении селезенки добавляется литера S.

Вовлечение плевры, перикарда, а также поражение легкого с гомолатеральной лимфоаденопатией обозначается литерой E.

ЛЕЧЕНИЕ

Общими условиями лечения пациента с лимфомой Ходжкина являются:

- проведение полихимиотерапии в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии;
- обеспечение адекватного венозного доступа, в том числе ЦВК;
- обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
- обеспечение колониестимулирующими факторами (Г-КСФ);
- адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки (см ниже);
- соблюдение профилактических мер - уход за ротовой полостью (полоскание полости рта 4 р в день дезинфицирующими растворами), гигиена кожи (ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина), строгая личная гигиена родителей, мытье рук персонала.

- проведение лучевой терапии в специализированных радиологических центрах

Полихимиотерапия: В течение последнего десятилетия в большинстве детских специализированных клиник России используется протокол лечения ЛХ, разработанный немецкими детскими онкогематологами DAL-HD-90, показавший высокую эффективность: 5-летняя EFS составила 91% у девочек и 89% у мальчиков, OS в обеих группах 98% (данные G. Schellong). В настоящее время усилия преимущественно направлены на снижение частоты осложнений, обусловленных терапией. Наиболее частым осложнением являются последствия лучевой терапии (вторичные опухоли, патология со стороны сердца), кроме того, у 40-60% пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания встречается азооспермия. В связи с чем были предприняты попытки элиминировать прокарбазин – как наиболее вероятную причину азооспермии. Существует немного равных по эффективности блоку COPP схем терапии без включения прокарбазина. Одной из них является ABVD и, как правило, применение у пациентов мужского пола схемы ABVD не приводит к азооспермии. Дакарбазин представляет собой эффективный алкилирующий препарат для лечения ЛХ (частота ответа до 56% в режиме монотерапии), при этом он не обладает выраженной токсичностью в отношении гонад.

В этой связи был предложен новый протокол лечения ЛХ - DAL-GPON-2002, в котором прокарбазин – как основная причина развития тестикулярной дисфункции, заменен на дакарбазин, не уступающий первому в противоопухолевой эффективности.

В зависимости от диагностированной стадии больные должны быть отнесены в одну из терапевтических групп:

- Группа 1 – I A/B, II A

Химиотерапия 2 цикла OE*PA

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

- Группа 2 – I EA/B, II EA, II B, III A

Химиотерапия 2 цикла OE*PA и 2 цикла COPDAC

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

- Группа 3 – II EB, III EA/B, III B, IV AB

Химиотерапия 2 цикла ОЕ*РА и 4 цикла СОРДАС

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

При наличии остаточной опухоли, объемом более 100 мл – доза лучевой терапии увеличивается до 30 Гр.

При необходимости облучения печени или почек СОД не должна превышать 15 Гр, легких – 12 Гр.

Лучевая терапия должна начинаться в течение 25 дней от окончания химиотерапии при восстановленных показателях гемопоэза.

Первый цикл ОЕ*РА начинается немедленно после верификации диагноза и установления стадии, в случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции.

С 16 по 28 день – пауза, второй цикл начинается на 29-ый день терапии при:

общем удовлетворительном состоянии пациента,

лейкоцитах более 2000/мл,

гранулоцитах более 500/мл,

тромбоцитах более 80000/мл.

Параллельно химиотерапии пациент может получать гипергидратацию 2,5-3 л/м²/сут глюкозо-солевыми растворами.

Химиотерапия прерывается при тяжелых инфекционных заболеваниях (сепсис, пневмония, ветряная оспа и др.).

До начала каждого цикла терапии проводится:

- оценка инфекционного статуса;
- детальный клинический осмотр;
- оценка антропометрических параметров;
- клинический анализ крови;
- АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин;
- другие диагностические исследования (ЭКГ, ФВД и др.) проводятся индивидуально по показаниям.

ОЕ*РА

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	60 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1-15
Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в стр.	1,8,15
Доксорубин	40 мг/м ² 1-6 час. инфузией	1,15
Этопозид	125 мг/м ² 1-2 час. инфузией	1-5

СОРДАС

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	40 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1-15
Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в стр.	1,8
Дакарбазин	250 мг/м ² 30 мин. инфузией	1,2,3
Циклофосфамид	500 мг/м ² 1-час. инфузией	1,8

Дакарбазин обладает выраженным эметогенным действием, в связи с чем, перед его введением рекомендуется использовать 5-НТЗ-антагонисты

Предотвращение токсического действия циклофосфамида на слизистую мочевых путей достигается совместным введением его с уропротектором месной (уромитексан) в дозе 250 мг/м² перед введением циклофосфана и через 4 часа.

Химиопрепараты

Этопозид

- аллергические реакции, мукозиты, периферическая нейропатия, ЦНС-токсичность, депрессия кроветворения и развитие вторичных опухолей.

Дакарбазин (DTIC)

- Тошнота, рвота, диарея, гриппоподобный синдром, аллергическая кожная реакция, лихорадка, светобоязнь, локальное раздражение периферических вен. Депрессия кроветворения незначительна. Редко возникает печеночная, почечная и ЦНС-токсичность (апатия, судороги).

Винкристин (VCR)

- периферическая нейропатия, запор, редко синдром неадекватной секреции АДГ(= SIAD). В случаях развития тяжелой периферической нейропатии, особенно сопровождающаяся нарушением моторной функции или параличом конечностей рекомендуется замена винкристина на винбластин в дозе 6 мг/м².

Циклофосфамид

- угнетение кроветворения, геморрагический цистит, повышен риск инфекционных осложнений.

Адриамицин (Doxorubicine)

- до начала проведения терапии необходимо оценить сократимость миокарда (ЭХО-КГ). В случаях изначально скомпрометированной функции сердца терапевтическая альтернатива должна быть обсуждена с руководителем протокола.

Преднизолон

- остеопороз, задержка воды в организме, увеличение веса, психические нарушения, риск присоединения инфекционных осложнений.

Каждый цикл рекомендуется начинать спустя 2 недели после окончания предыдущего, при наличии вышеуказанных клинико-гематологических критериев.

После проведения каждых 2-х циклов химиотерапии проводится контрольное обследование (КТ, МРТ, УЗИ) – через 10-14 дней от окончания цикла.

Определение терапевтического ответа

Объем опухоли: $V=(A \times B \times C)/2$

V- объем, A,B,C – размеры опухоли

Определение ответа

Полная ремиссия – остаточная опухоль менее или равна 5% от объема первичной опухоли и менее 2 мл -

Неподтвержденная полная ремиссия – нет полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 25% от первичной опухоли или объем остаточной опухоли менее 2 мл.

Парциальная ремиссия – нет полной и неподтвержденной полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 50% от первичной опухоли или остаточный объем опухоли менее или равен 5 мл.

Рефрактерность – нет полной или неподтвержденной полной или парциальной ремиссии и нет прогрессии.

Прогрессия – если объем опухоли увеличился более чем на 125% от объема первичной опухоли.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

При наличии медиастинальной опухоли с компрессией трахеи и синдромом сдавления верхней полой вены назначается преднизолон 30-60 мг/м² на 5-10 дней.

В случае наличия значимого выпотного плеврита, перикардита проводится торако(перикардио)центез с обязательным переливанием плазмы. Полученную жидкость используют в диагностических целях (цитологическое, иммунологическое исследование).

В случае развития синдрома лизиса опухоли, который при ЛХ встречается редко (у пациентов с большой массой опухоли): проводится гипергидратация 3-5 л/м.кв. (максимально 7 л/сут) с форсированным диурезом 10 мг фуросемида на 1 л жидкости инфузионной терапии, в случае необходимости доза фуросемида может быть увеличена.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Аллопуринол 10 мг/кг/сут (максимально 500 мг) – 7 дней.

Инфузия не должна содержать КС1, также не рекомендуется проведение защелачивания.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Триметоприм/ сульфаметоксазол (240 мг дважды в день – при площади тела 0.5-0.75 м²; 0.76-1.0 м² - 360 мг; более 1 м²-480 мг/ м² 2-3 р/нед) во время проведения химиолучевой терапии и еще 3 месяца от окончания лучевой терапии.
- В случаях лихорадки применяются цефалоспорины 3-4 поколения + аминогликозиды (амикацин), с последующей модификацией, в зависимости от выделенного возбудителя. В случаях появления элементов Herpes simplex – ацикловир 250мг/м² каждые 8 часов. При подозрении на развитие грибковой инфекции – фунгизон 1мг/кг или вориконазол 6мг/кг или каспофунгин 50мг/м². При подозрении на туберкулез – лечение тремя препаратами, при тубинфицированности – профилактически изониазид.

После облучения селезенки повышен риск развития пневмококковой инфекции, поэтому перед проведением облучения рекомендуется прививка пневмококковой вакциной (Pneumo-23), гемофильной вакциной (Act-hip) с последующей 2-х летней терапией пенициллином: детям до 9 лет – 600000 ЕД/сут, детям старше 9 лет – 900000 – 1200000 ЕД/сут.

Пациентам с ветряной оспой или опоясывающим герпесом назначается ацикловир (зовиракс) 1500 мг/м²/сут.

Для профилактики развития трансфузионной РТПХ рекомендуется проведение трансфузии облученными препаратами крови (30 Гр).

При уровне лейкоцитов менее 1000/мл в перерывах химиотерапии и во время лучевой терапии пациентам может назначаться G-CSF

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- Облучению подлежат все инициально пораженные лимфоузлы, зарегистрированные до проведения химиотерапии с границей полей облучения 1 - 2 см в краниокаудальном направлении и латерально. Исключением являются: средостение, парааортальный регион, область таза: пораженные области облучаются так, чтобы исключить воздействие на соседние нормальные ткани.
- Доза лучевой терапии составляет 19,8 Гр.
- Пациентам с остаточной опухолью, объемом более 100 мл после окончания химиотерапии доза лучевой терапии дополнительно увеличивается на 10 Гр.

- Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании химиотерапии с дополнительным захватом 1-2 см.
- Лучевая терапия должна начаться, как можно раньше от окончания химиотерапии, обычно на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона.

Побочные эффекты лучевой терапии

Острые эффекты:

- мукозиты, реакция кожи, алопеция, сухость ротовой полости, лейкопения и тромбоцитопения. Время и интенсивность острых эффектов может зависеть от проведенной ХТ.

Отсроченные эффекты:

- Радиочувствительность у детей повышена
- Изменения в органах и тканях после длительного латентного периода (гипотиреозидизм, менопауза)
- Вторичные опухоли (особенно, рак мж) могут развиваться через 15-20 и более лет

ПРОГРЕССИЯ/РЕЦИДИВЫ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- вновь/сохраняются симптомы заболевания
- появляются новые лимфатические/экстранодальные очаги
- по крайней мере одна из первично вовлеченных областей имеет локальную прогрессию;
- обязательна биопсия увеличившейся области или нового очага;
- прогрессия - возникает в течение трех месяцев от окончания терапии (последний день лучевой терапии);
- ранний рецидив возникает между 3 и 12 месяцами от окончания терапии;
- поздний рецидив возникает через 1 год от окончания терапии.

Большинство рецидивов при ЛХ развивается в течение первых 3-х лет после достижения ремиссии, однако, возможно их появление и через много лет.

Для успешной терапии рецидива ЛХ необходимо учитывать следующие критерии: сроки возникновения рецидива - при развитии в течение первого года рецидив считается ранним, инициальную химиотерапию, дозы и зоны предшествующего облучения.

Классификация рецидивов лимфомы Ходжкина

По времени возникновения:

- Ранний- в течение 1 года после завершения лечения и констатации ремиссии
- Поздний- в сроки, превышающие 1 год (необходима гистологическая верификация диагноза для разграничения со вторичными опухолями).

По локализации поражения:

- -в зонах первичного поражения
- -с вовлечением новых зон
- -в зонах первичного поражения и с вовлечением новых зон

В зависимости от инициальной лучевой терапии

- -в облученных зонах
- -вне облученных зон
- -комбинированно

По распространенности процесса

- -локализованный рецидив
- -генерализованный рецидив

Общая схема терапии рецидива ЛХ включает следующие этапы:

- Индукция (циторедукция)
- Консолидация 1 (химиотерапия и/или высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК)
- Консолидация 2 (лучевая терапия)

Благоприятными считаются поздние рецидивы, рецидивы у пациентов, получивших неинтенсивную первичную химиотерапию, а также локальные рецидивы. Для их терапии используется интенсивная химиотерапия (4-6 циклов) с последующей лучевой терапией на пораженные области.

Худший прогноз имеют ранние рецидивы, рецидивы после программной химиотерапии и экстранодальные рецидивы. В этих случаях проводится интенсивная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК и лучевой терапией. В случаях суперранних рецидивов, особенно у подростков старше 15 лет и молодых взрослых некоторое преимущество имеет проведение двойной аутоТГСК и иногда ауто+аллоТГСК.

В первой линии терапии рецидивов ЛХ используются комбинации IEP, ABVD, CEP и др., с последующей консолидацией DEXA-BEAM (не более 4 циклов).

Хорошие результаты продемонстрировало применение гемцитабина и винорелбина.

Гемцитабин представляет собой ингибитор рибонуклеотидредуктазы с двухфазным типом элиминации (3,9 часов и 16 часов) и низкой гематологической токсичностью (3,4 ст. – 30%).

Предложены различные схемы использования препарата:

в качестве монотерапии – 1000 мг/м² – 1,8 день (терапевтический ответ – 30%)

AVG: доксорубин 25 мг/м² 1,15 день, винбластин 6 мг/м² 1,15 день, гемзар 1000 мг/м² 1,15 день

IGEV: гемзар 800 мг/м² 1,4 дни; ифосфамид 2000 мг/м² 1-4 дни, винорелбин 20 мг/м² – 1 день, преднизолон 100 мг/м² 1-4 дни (терапевтический ответ 81%).

Таблица 4. Схема IEP

Препарат	Доза/сут.	Введение
Ифосфамид	2000 мг/м ²	в/в с 1 по 5 день – суточной инфузией (с месной)
Этопозид	125 мг/м ²	в/в с 1 по 5 день, 2-х часовой инфузией
Преднизолон	100 мг/м ²	в/в или р.о. с 1 по 5 день

Таблица 5. Схема ABVD

Препарат	Доза/сут.	Введение
Адриамицин	25 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 1,15
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в стр., дни 1,15
Винбластин	6 мг/м ² (макс.10 мг)	в/в стр., дни 1,15
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 1,15

Таблица 6. Схема CEP

Препарат	Доза/сут.	Введение
Ломустин	80 мг/м ²	в 1-ый день, р.о.
Этопозид	100 мг/м ²	дни 1-5, р.о.
Преднимустин*	60 мг/м ²	дни 1-5, р.о.

Преднимустин – гормоноцитостатик, является эфиром хлорамбуцила и преднизолона. Вместо преднимустина используют лейкеран (хлорамбуцил) 20 мг/м² с 1-го по 5-ый день и преднизолон 40 мг/м² с 1-го по 7-ой день.

Таблица 7. Схема DEXA-BEAM

Препарат	Доза/сут.	Введение
Дексаметазон	12 мг/м ²	в/в, р.о., дни 1-10
Кармустин	60 мг/м ²	в/в 1-час. инфузией, день 2
Мельфалан	20 мг/м ²	в/в 15-мин. инфузией, день 3
Этопозид	150 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 4-7
Цитозар	100 мг/м ² каждые 12 часов	в/в, 30-мин. инфузией, дни 4-7

Таблица 8. DНAP

Препарат	Доза/кв.м/сут	Введение
Дексаметазон	24мг	1-4 дни стр
Цисплатин	100мг	1 день 24 ч
Цитозар	2000мг х 2 каждые 12 час	2 день за 3 ч

При наличии экспрессии на клетках лимфомы Ходжкина CD20, к терапии можно добавить ритуксимаб 375мг/м² 4 введения 1 раз в 2 недели.

Показанием для проведения ауто-ТГСК является принципиальная чувствительность опухоли к высокодозной химиотерапии. Для проведения ауто-ТГСК необходимо осуществить мобилизацию и забор периферических стволовых клеток и(или) костного мозга. Забор периферических стволовых клеток проводится после 2-го или 3-го курса терапии в зависимости от достижения ремиссии. При поражении костного мозга в случаях недостигнутой ремиссии осуществляется забор только ПСК.

Схема мобилизации ПСК

На фоне восстановления гемопоэза после проведенного курса ПХТ при достижении уровня лейкоцитов более 1000/мл назначаются колониестимулирующие факторы 10 мкг/кг п/к. На 3-ий день от начала стимуляции проводится забор костного мозга, на 5,6,7 дни от начала стимуляции - забор ПСК с подсчетом числа CD34+ клеток. Желательно суммарно получить в продукте афереза количество CD 34+ клеток не менее 2×10^6 /кг веса пациента. Полученная клеточная суспензия хранится до трансплантации при температуре -196°C в жидком азоте с использованием специального оборудования для криорезервации.

При ауто-ТГСК используют различные режимы кондиционирования, такие как BEAM, BEAM с эскалацией доз, DНАР, ТМ (тиотепа, мельфалан).

Таблица 9. Схема BEAM

Препарат	Доза/сут.	Введение
Кармустин	300 мг/м ²	в/в, кап, день -6
Цитозар	100 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап., дни -5 - -2
Этопозид	100 мг/м ²	в/в кап., дни -5 - -2
Мельфалан	140 мг/м ²	в/в, кап., день - 1

Лучевая терапия при рецидивах ЛХ проводится на пораженные области с учетом ранее полученных доз облучения, суммарно до 35-45 Гр.

При лечении первичной лимфомы Ходжкина по протоколам группы DAL (OEPA+COРDас (COРP)) в рецидиве для выведения в ремиссию можно использовать схемы BEACOPP. Некоторые авторы рекомендуют эти блоки в качестве терапии 1 линии. Проведение 4-8 блоков BEACOPPesc (эскалированный) по эффективности

равно проведению блоков ВЕАСОРР-14 (обычные дозы, но с интервалом между блоками 14 дней).

Таблица 10. Схема ВЕАСОРР

Препарат	Доза/кв.м/сут	Введение
циклофосфамид	650мг	1 день за 1 ч.
доксорубицин	25мг	1 день за 1 ч
этопозид	100мг	1-3 дни за 2 ч
прокарбазин	100мг	1-7 дни р.о.
винкристин	1,4мг	8 день стр
блеомицин	10мг	8 день за 1 ч
преднизолон	40мг	1-14 дни р.о.

Таблица 11. Схема ВЕАСОРРesc

Препарат	Доза/кв.м/сут	Введение
циклофосфамид	1250мг	1 день за 1 ч.
доксорубицин	35мг	1 день за 1 ч
этопозид	200мг	1-3 дни за 2 ч
прокарбазин	100мг	1-7 дни р.о.
винкристин	1,4мг	8 день стр
блеомицин	10 мг	8 день за 1 ч
преднизолон	40 мг	1-14 дни р.о.

ТЕРАПИЯ «НЕКЛАССИЧЕСКОЙ» ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Вариант нодулярного склероза с лимфоидным преобладанием – особая форма лимфомы Ходжкина, которая отличается и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и,

соответственно, подходом к терапии. Это моноклональная В-клеточная опухоль с наличием нодулярных инфильтратов, которые содержат характерный лимфогистиоцитарный вариант RS клеток ("popcorn cell"). Для иммунофенотипа этих лимфогистиоцитарных клеток типично экспрессия CD45, CD20, EMA (в 50% случаев), а CD30 и CD15 антигены отсутствуют. Заболевание чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20-40 лет, и неплохо поддается лечению. Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный, однако у 3-5% пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому. Лечение проводится в ранних стадиях даже без применения химиопрепаратов, но с введениями ритуксимаба (длительно) и с лучевой терапией до 20Гр. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, т.к. есть вероятность перехода лимфомы Ходжкина в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Перспективы в лечении лимфомы Ходжкина связаны, прежде всего, с появлением новых таргетных препаратов, например таких, как Брентуксимабедотин (Адсетрикс). Это новый конъюгат антитела с лекарством, состоящий из anti-CD30 моноклонального антитела, химически связанного с monomethylauristatin E, потенциальным антимицротубулярным агентом. После попадания в CD30+ клетку их связь разрывается.

В исследованиях 2 фазы показан предварительный уровень ответа 75% при рефрактерной/рецидивной ЛХ и 87% при рефрактерной/рецидивной ALCL.

Хорошо переносится, среди побочных эффектов – периферическая нейропатия. Рекомендованные схемы введения пока что относятся только к рецидивам после аутоТГСК или рефрактерным формам. Препарат вводится 1 раз в 3 недели в течение длительного времени.

ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Наиболее значимы кардиомиопатия, поражение легких, эндокринных желез, скелетно-мышечной системы и развитие вторичных опухолей.

Пациенты, перенесшие терапию по поводу лимфомы Ходжкина должны наблюдаться следующими специалистами и проводить следующие обследования в отдаленные сроки

Таблица 12. Диспансерное наблюдение (время от окончания химиолучевой терапии)

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
клинический осмотр	4-8х	4-8х	4х	2х	2х	ИНДИВИДУАЛЬНО
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2-1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

Таблица 13. Скрининг поздних эффектов

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес)	<ul style="list-style-type: none"> осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) ежемесячное самообследование мол.желез общ ан крови + СОЭ Рогр клетки/КТ шеи/грклетки для I-II + КТ живота/таза для III-IV стадий ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстр/тестост, гормоны щит.жел
2 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щит.жел и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щит.жел и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	То же
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Таблица 14. Скрининг по осложнениям

Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после лучевой терапии или с 25 летнего возраста.
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25Гр и выше - группа риска развития узлов и рака, после уже 20Гр – риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и ТТГ/Т4 для всех.
Болезни легких	Пациенты после облучения гр.клетки и блеомицина – группа риска. Рогр.клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал лучевую терапию – в группе риска рака кожи. Ежегодный осмотр с напоминанием о солнцезащитных мероприятиях
Бесплодие или недостаточность яичников	Выше всего риск у мужчин, получавших 3 или более циклов с натуланом, более 7,5г/м ЦФ или облучение таза/яичек Менархе чаще всего наступают, но LH, FSH и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников. У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и FSH повышен

Таблица 15. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов	ЭхоКГ
< 1 г	+	любая	раз в год
	-	<200 мг/м	каждые 2 года
		>200 мг/м	раз в год
1-4 г	+	любая	раз в год
	-	<100 мг/м	каждые 5 лет
		100-300 мг/м	каждые 2 года
		>300 мг/м	раз в год
> 5 л	+	<300 мг/м	каждые 2 года
		>300 мг/м	раз в год
	-	<200 мг/м	каждые 5 лет
		200-300 мг/м	каждые 2 года

		>300 мг/м	раз в год
--	--	-----------	-----------

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Г. Румянцев, Е.В. Самочатова «Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста». Медпрактика-М, Москва 2004.
2. Е.В. Самочатова «Болезнь Ходжкина у детей». Алтус, Москва 1997.
3. Ю.А.Криволапов, Е.Е.Леенман «Морфологическая диагностика лимфом». КОСТА, Санкт-Петербург,2006
4. Nancy Lee Harris «Hodgkin's Lymphomas: classification, diagnosis, and grading» Seminars in Hematology, Vol 36, No 3, 1999
5. G.Schellong, D.Koerholz, K.Dieckmann, R.Poetter «Treatment recommendations for Children and Adolescents with Hodgkin's Lymphoma in Russia», 2007
6. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M.; ESMO guidelines working group. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up . Ann Oncol. 2010;21:168-71
7. Hematology: Basic Principles and Practice , Sixth Edition Ronald Hoffman, Edward J. Benz, Leslie E. Silberstein, Helen E. Heslop, Jeffrey I. Weitz, and John AnastasiChapter 74, 1138-1156Copyright © 2013, Elsevier Inc.
8. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, Eich HT, Mueller-Hermelink HK, Kanz L, Greil R, Rank A, Paulus U, Smardova L, Huber C, Dörken B, Nerl C, Krause SW, Mueller RP, Fuchs M, Engert A Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group.- J. Clin. Oncol. - Nov 2011; 29(32); 4234-42
9. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, Engert A Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSJG).- Blood - Jan 2008; 111(1); 71-6.

10. The discovery and development of brentuximabvedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. Senter PD, Sievers EL - Nat. Biotechnol. - Jul 2012; 30(7); 631-7.
11. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group.
12. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, von Tresckow B, Nogová L, Borchmann P, Engert A - Blood - Oct 2011; 118(16); 4363-5.
13. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, Keuning JJ, Carde P, Girinsky T, van der Maazen RW, Tomsic R, Vovk M, van Hoof A, Demeestere G, Lugtenburg PJ, Thomas J, Schroyens W, De Boeck K, Baars JW, Kluin-Nelemans JC, Carrie C, Aoudjhane M, Bron D, Eghbali H, Smit WG, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, Pinna A, Henry-Amar M, - N. Engl. J. Med. - Jun 2003; 348(24); 2396-406.
14. Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jäger U, Bangard C, Böll B, von BergweltBaildon M, Theurich S, Borchmann P, Engert A Brentuximabvedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience.- Blood - Aug 2012; 120(7); 1470-2.
15. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A, Reiser M Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG).- Blood - Jan 2008; 111(1); 109-11