

Утверждено 5 июня 2014 г.  
на V Межрегиональном совещании НОДГО

## Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз)

Н.В. Мякова, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Наталья Валерьевна Мякова ntiakova@mail.ru

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-79-90

Approved June 5, 2014  
The inter-regional meeting on NODGO

Federal guidelines for the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma (Lymphogranulomatosis)

N.V. Myakova, A.A. Maschan, A.G. Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;  
1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

### Лечение и диагностика лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз)

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): C81.0, C81.2, C81.3.

#### Нозологическая группа

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — код по МКБ-10: C81.

#### Нозологические единицы

Классическая ЛХ:

- лимфоцитарное преобладание (C81.0);
- смешанно-клеточный вариант (C81.2);
- лимфоцитарное истощение (C81.3).

Нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием.

#### Определение

ЛХ — это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов (ЛУ).

#### Основная информация

По частоте встречаемости ЛХ занимает 5-е 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 первого года жизни и редко — до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей ЛХ 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). Повышенный риск заболеть ЛХ имеют дети с первичными иммунодефицитными состояниями — атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

#### Диагностика

##### Морфологическая характеристика лимфомы Ходжкина

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского—Штернберга—Рида (БШР), количество их в опухоли не превышает 1–10 %. Это крупные клетки, достигающие 20–25 микрон в диаметре, имеющие 2 и более ядра. Каждое ядро содержит 1–2 крупные выбухающие нуклеолы. Ядра окружены

обильной базофильной или слабоокисильной цитоплазмой с окооядерным просветлением и утолщенным краем, нередко вакуолизированной. Обнаружение клеток БШР является неперенным условием диагноза «лимфома Ходжкина». Клетки, имеющие схожую с клетками БШР морфологию, но одно ядро, получили название клеток Ходжкина. Считается, что они являются предшественниками клеток БШР, но не имеют однозначного диагностического значения, так как морфологически очень схожи с иммунобластами, встречающимися при неспецифических поражениях ЛУ.

**Гистологическая классификация (1971 г.), дополненная согласно Международной классификации лимфоидных опухолей Всемирной организации здравоохранения 2008 г.**

**Лимфоцитарное преобладание (С81.0)** составляет 5–6 % случаев ЛХ. Архитектоника ЛУ 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 лимфаденопатия нехарактерны.

**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 ЛУ стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза. Наблюдается в любом возрасте, часто вовлекаются абдоминальные ЛУ и селезенка.

**Лимфоцитарное истощение (С81.3)** — самый редкий вариант ЛХ (менее 1 %). Включает в себя 2 подтипа — диффузный склероз и ретикулярный тип. Диффузный склероз характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжелой 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 распространен, рисунок узла стерт. Часто встречается у взрослых и пожилых людей, ВИЧ-инфицированных лиц. В процесс вовлекаются абдоминальные ЛУ, селезенка, печень, костный мозг (КМ) без поражения периферических ЛУ.

**Вариант с нодулярным склерозом (С81.1)** — наиболее частый вариант ЛХ в развитых странах (60–80 %), име-

ет 2 характерных признака: своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули), и наличие, наряду с типичными клетками, «лакунарных клеток». На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют 2 типа варианта с нодулярным склерозом. Ко 2-му 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-му типу (75–85 %). Часто встречается у подростков, обычно поражаются средостение и наддиафрагмальные ЛУ.

**Нодулярное лимфоидное преобладание (НЛП)** составляет 4–5 % случаев ЛХ. Ткань ЛУ 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 (porcorn-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 пораженном ЛУ 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 ЛУ, характерным является бессимптомное, медленно текущее увеличение ЛУ одной анатомической зоны. В-симптомы встречаются редко. Более чем у 90 % пациентов удается достичь полной ремиссии.

#### **Иммунофенотипирование**

Иммунофенотипические признаки клеток при разных вариантах ЛХ представлены в табл. 1.

Клональные цитогенетические аномалии обнаруживаются в большинстве случаев классической ЛХ при изучении кариотипа, часты внутриклональные вариации, доказывающие хромосомную нестабильность.

Таблица 1. Иммунофенотипические признаки клеток при разных вариантах ЛХ

Маркер	Классическая ЛХ	Вариант с НЛП
CD15	+/-	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
CD79a	-/+	+
Эпителиальный мембранный антиген (ЕМА)	-	+/-
Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) (в клетках БШР)	+	-
Т-клетки CD57+	-	+
Ig	-	+/-

При нодулярном варианте с лимфоидным преобладанием часто встречается аномалия 14q, как при В-клеточных лимфомах.

### Обследование

#### Анамнез

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 ЛУ. Основным симптомом является лимфаденопатия, увеличение ЛУ происходит постепенно, ассиметрично.

#### Физикальное обследование

1. Увеличение ЛУ. ЛУ безболезненные, плотные, подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов. В 90 % случаев инициально увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы ЛУ, в 60–80 % — шейные, до 60% — медиастинальные. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные ЛУ, 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 ЛУ ворот селезенки и парааортальные ЛУ. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии;

- поражение центральной нервной системы (ЦНС) может развиваться в далеко зашедших случаях ЛХ, симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли;

- поражение костей — чаще поражаются позвонки, тазобедренные суставы;

- вовлечение КМ встречается в 5–10 % случаев ЛХ и диагностируется при обнаружении очагов лимфогранулематозной ткани с единичными клетками Ходжкина и БШР при гистологическом исследовании КМ, полученного при трепанобиопсии.

### 3. Паранеопластические симптомы:

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

### Диагностика

1. **Клинический анализ крови:** умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) встречаются практически у всех больных. Могут наблюдаться умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.

2. **Биохимический анализ крови:** мочевины, креатинина, общий белок, общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты, гамма-глобулин и альфа-2-глобулин.

3. **Определение группы крови и резус-фактора.**

4. **Коагулограмма, Ig A, G и M.**

5. **Вирусологическое исследование:** определение антител к вирусу *Varicella-Zoster*, ЭБВ, цитомегаловирусу, вирусу иммунодефицита человека, вирусу простого герпеса, токсоплазмозу, гепатиту А, В, С (HCV-PCR).

6. **Ультразвуковое исследование (УЗИ)** периферических ЛУ и органов брюшной полости дает информацию о наличии увеличенных ЛУ, инфильтратов в паренхиматозных органах. ЛУ диаметром менее 1 см считаются непораженными, ЛУ диаметром 1–2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, ЛУ диаметром более 2 см считаются пораженными.

7. **Рентгенография грудной клетки** проводится в 2 проекциях — прямой и боковой, позволяет выявить

увеличение ЛУ 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 точек, кроме IА и IIА стадий болезни, проводится под общей анестезией.

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

10. *Компьютерная томография (КТ)* грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза с контрастным усилением — необходимый компонент обследования для стадирования процесса.

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

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

13. *Позитронно-эмиссионная томография* с использованием  $^{18}\text{F}$ -флуордезоксиглюкозы 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 ЛУ или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических ЛУ и невозможности верификации диагноза.

#### 14. Функциональные исследования:

- электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ);
- электроэнцефалография (необязательно);
- подросткам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы и, по возможности, криоконсервация ткани яичника.

#### Определение поражения лимфатических узлов

- Если максимальный диаметр ЛУ или конгломерата менее 1 см, то регион считается не пораженным.
- Если максимальный диаметр ЛУ или конгломерата составляет более 2 см, то регион считается пораженным.
- Если диаметр ЛУ или конгломерата составляет 1–2 см, то вовлечение области в процесс сомнительно, требуется анализ дополнительных критериев, таких как клинические данные, УЗИ, ответ на терапию (если размеры не изменились после химиотерапии (ХТ), в то время как пораженные ЛУ 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; проведение биопсии не требуется.

#### Определение экстранодалных поражений

##### Плевра и перикард

Плевра считается вовлеченной, если опухоль прилежит к плевре без инфильтрации ее листка или 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 «Е» 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 «Е» 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 УЗИ, характерны для опухолевого поражения. В сомнительных случаях печень/селезенка считаются пораженными, если после проведения 2 циклов ХТ очаги исчезли или значительно уменьшились в размерах.

##### Поражение костей/костного мозга

Кости считаются пораженными, если:

- положительная биопсия кости или изменения определяются по данным КТ;
- присутствуют МРТ-позитивные изменения костей и соседних мягких тканей (накопление контрастного препарата);
- поражение КМ определяется на основании данных трепанобиопсии кости.



Трепанобиопсия обязательна во всех случаях, кроме I или ПА стадий заболевания. При поражении костей или КМ устанавливается стадия IV.

#### **Показания для инвазивных процедур**

##### *Биопсия костного мозга*

Всем пациентам со стадией заболевания > ПА 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 УЗИ.

##### *Овариопексия*

Во всех случаях проведения лучевой терапии (ЛТ) 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 ЛТ проводится с противоположных полей в суммарной очаговой дозе (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 ЛТ на поддиафрагмальную область.

##### *Биопсия лимфатического узла*

- 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 малоинформативны.
- Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.
- Желательно согласование объема биопсии с патологом.
- Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
- Материал для гистологического исследования должен быть помещен в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объема фиксирующей среды к объему фиксируемого объекта не менее чем 10:1.
- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 ч.

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

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 (1965 г. — Ray-классификация, 1971 г. — классификация Ann Arbor).

#### **Стадии**

I — вовлечение единичного отдельного ЛУ или региона или структуры.

II — вовлечение 2 и более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы.

III — вовлечение ЛУ или регионов по обе стороны диафрагмы.

IV — 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 мес;
- лихорадка (свыше 38 °С), не связанная с инфекцией;
- проливные, ночные поты;
- вовлечение одиночного экстранодального участка, прилежащего или связанного с пораженным лимфатическим регионом, не меняет стадию.

**Исключение — поражение печени и КМ всегда является стадией IV.**

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

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 лимфаденопатией обозначается литерой «Е».

**Лечение**

Общими условиями лечения пациента с ЛХ являются:

- проведение полиХТ в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии;
- обеспечение адекватного венозного доступа, в том числе с помощью центрального венозного катетера;
- обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
- обеспечение гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ);
- адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки (см. ниже);
- соблюдение профилактических мер: уход за ротовой полостью (полоскание полости рта 4 раза в день дезинфицирующими растворами), гигиена кожи (ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина), строгая личная гигиена родителей, мытье рук персонала;
- проведение ЛТ 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 бессобытийная выживаемость составила 91 % у девочек и 89 % у мальчиков, общая выживаемость в обеих группах — 98 % (данные G. Schellong). В настоящее время усилия преимущественно направлены на снижение частоты осложнений, обусловленных терапией. Наиболее частым осложнением являются последствия ЛТ (вторичные опухоли, патология со стороны сердца), кроме того, у 40–60 % пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания встречается азооспермия. В связи с этим были предприняты попытки элиминировать прокарбазин — как наиболее вероятную причину азооспермии. Существует немного равных по эффективности блоку СОРР схем терапии без включения прокарбазина. Одной из них является ABVD и, как правило, ее применение у пациентов мужского пола 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 — IA/B, IIA:

- ХТ, 2 цикла ОЕ\*РА (табл. 2);

- ЛТ в дозе 20 Гр на первично пораженные области.

Группа 2 — IEA/B, IIEA, IIB, IIIA:

- ХТ, 2 цикла ОЕ\*РА и 2 цикла СОРДАС (табл. 3);

- ЛТ в дозе 20 Гр на первично пораженные области.

Группа 3 — IIEB, IIIEA/B, IIIB, IVAB:

- ХТ, 2 цикла ОЕ\*РА и 4 цикла СОРДАС;

- ЛТ в дозе 20 Гр на первично пораженные области.

**Таблица 2. Схема ОЕ\*РА**

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	60 мг/м <sup>2</sup> /сут <i>per os</i> на 3 приема	1–15-й
Винкристин	1,5 мг/м <sup>2</sup> (максимально 2 мг) внутривенно (в/в) струйно	1, 8, 15-й
Доксорубин	40 мг/м <sup>2</sup> , 1–6-часовая инфузия	1-й, 15-й
Этопозид	125 мг/м <sup>2</sup> , 1–2-часовая инфузия	1–5-й

**Таблица 3. Схема СОРДАС**

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут <i>per os</i> на 3 приема	1–15-й
Винкристин	1,5 мг/м <sup>2</sup> (максимально 2 мг) в/в струйно	1-й, 8-й
Дакарбазин	250 мг/м <sup>2</sup> , 30-минутная инфузия	1–3-й
Циклофосфамид	500 мг/м <sup>2</sup> , 1-часовая инфузия	1-й, 8-й

При наличии остаточной опухоли объемом более 100 мл доза ЛТ увеличивается до 30 Гр.

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

ЛТ должна начинаться в течение 25 дней от окончания ХТ 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-го по 28-й день — пауза, 2-й цикл начинается на 29-й день терапии при общем удовлетворительном состоянии пациента; лейкоцитах более 2000/мл; гранулоцитах более 500/мл; тромбоцитах более 80 000/мл.

Параллельно с ХТ пациент может получать гипергидратацию 2,5–3 л/м<sup>2</sup>/сут глюкозо-солевыми растворами.

ХТ 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;
- аланинаминотрансфераза, аспартатамино-  
трансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, билиру-  
бин, креатинин;
- другие диагностические исследования (ЭКГ,  
функция внешнего дыхания (ФВД) и др.) проводятся  
индивидуально по показаниям.

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

Предотвращение токсического действия цикло-  
фосфамида на слизистую мочевых путей достигается  
совместным его введением с уропротектором месной  
(уромитексан) в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> перед терапией цикло-  
фосфаном и через 4 ч после.

#### **Химиопрепараты**

##### **Этопозид**

- аллергические реакции, мукозиты, перифериче-  
ская нейропатия, ЦНС-токсичность, депрессия кро-  
ветворения и развитие вторичных опухолей.

##### **Дакарбазин (DTIC)**

- тошнота, рвота, диарея, гриппоподобный син-  
дром, аллергическая кожная реакция, лихорадка, све-  
тобоязнь, локальное раздражение периферических вен.  
Депрессия кроветворения незначительна. Редко воз-  
никает печеночная, почечная и ЦНС-токсичность  
(апатия, судороги).

##### **Винкристин (VCR)**

- периферическая нейропатия, запор, редко син-  
дром неадекватной секреции антидиуретического гор-  
мона (= SIAD). В случаях развития тяжелой перифе-  
рической нейропатии, особенно сопровождающейся  
нарушением моторной функции или параличом конеч-  
ностей, рекомендуется замена винкристина на винбла-  
стин в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>.

##### **Циклофосфамид**

- угнетение кроветворения, геморрагический ци-  
стит, повышен риск инфекционных осложнений.

##### **Адриамицин (Doxorubicine)**

- до начала проведения терапии необходимо оце-  
нить сократимость миокарда (Эхо-КГ). В случаях ини-  
циально скомпрометированной функции сердца тера-  
певтическая альтернатива должна быть обсуждена  
с руководителем протокола.

#### **Преднизолон**

- остеопороз, задержка воды в организме, увели-  
чение веса, психические нарушения, риск присоеди-  
нения инфекционных осложнений.

Каждый цикл рекомендуется начинать спустя 2 нед  
после окончания предыдущего при наличии вышеука-  
занных клинико-гематологических критериев.

После проведения каждых 2 циклов ХТ выполня-  
ется контрольное обследование (КТ, МРТ, УЗИ) — че-  
рез 10–14 дней от окончания цикла.

*Определение терапевтического ответа осуществля-  
ется по формуле:*

$$V = (A \times B \times C) / 2, \text{ где}$$

V — объем; A, B, C — размеры опухоли.

#### **Определение ответа**

*Полная ремиссия* — остаточная опухоль менее или  
равна 5 % объема первичной опухоли и менее 2 мл.

*Неподтвержденная полная ремиссия* — нет полной  
ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен  
25 % первичной опухоли или объем остаточной опу-  
хли менее 2 мл.

*Парциальная ремиссия* — нет полной и неподтвер-  
жденной полной ремиссии и объем остаточной опу-  
хли менее или равен 50 % первичной опухоли или оста-  
точный объем опухоли менее или равен 5 мл.

*Рефрактерность* — нет полной или неподтвержден-  
ной полной или парциальной ремиссии и нет прогрессии.

*Прогрессия* — если объем опухоли увеличился более  
чем на 125 % объема первичной опухоли.

#### **Неотложные состояния**

При наличии медиастинальной опухоли с компрес-  
сией трахеи и синдромом сдавления верхней полой вены  
назначается преднизолон 30–60 мг/м<sup>2</sup> 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 (цитоло-  
гическое, иммунологическое исследование).

В случае развития синдрома лизиса опухоли, кото-  
рый при ЛХ встречается редко (у пациентов с большой  
массой опухоли), проводится гипергидратация  
3–5 л/м<sup>2</sup> (максимально 7 л/сут) с форсированным ди-  
урезом 10 мг фуросемида на 1 л жидкости инфузион-  
ной терапии. В случае необходимости доза фуросеми-  
да может быть увеличена.

#### **Предварительная терапия**

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

Инфузия не должна содержать KCl, также не реко-  
мендуется проведение защелачивания.

### Сопроводительная терапия

• Триметоприм/сульфаметоксазол (240 мг дважды в день — при площади тела 0,5–0,75 м<sup>2</sup>; 0,76–1,0 м<sup>2</sup> — 360 мг; более 1 м<sup>2</sup> — 480 мг/м<sup>2</sup> 2–3 раза в неделю) во время проведения химиолучевой терапии и еще 3 мес после окончания ЛТ.

• В случаях лихорадки применяются цефалоспорины 3–4-го поколения + аминогликозиды (амикацин), с последующей модификацией в зависимости от выделенного возбудителя. В случаях появления элементов *Herpes simplex* — ацикловир 250 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 ч. При подозрении на развитие грибковой инфекции — фунгизон 1 мг/кг или вориконазол 6 мг/кг или каспофунгин 50 мг/м<sup>2</sup>. 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-HiB) с последующей 2-летней терапией пенициллином: детям до 9 лет — 600 000 ЕД/сут, детям старше 9 лет — 900 000–1 200 000 ЕД/сут.

Пациентам с ветряной оспой или опоясывающим герпесом назначается ацикловир (Зовиракс) 1500 мг/м<sup>2</sup>/сут.

Для профилактики развития трансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» рекомендуется проведение трансфузии облученными препаратами крови (30 Гр).

При уровне лейкоцитов менее 1000/мл в перерывах между курсами ХТ и во время ЛТ пациентам могут назначаться Г-КСФ.

### Лучевая терапия

• Облучению подлежат все инициально пораженные ЛУ, зарегистрированные до проведения ХТ 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 ЛТ составляет 19,8 Гр.

• Пациентам с остаточной опухолью объемом более 100 мл после окончания ХТ доза ЛТ дополнительно увеличивается на 10 Гр.

• Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании ХТ с дополнительным захватом 1–2 см.

• ЛТ должна начинаться как можно раньше от окончания ХТ, обычно на 14–28-й день от приема последней дозы преднизолона.

### Побочные эффекты лучевой терапии

#### Острые эффекты:

• мукозиты, реакция кожи, алопеция, сухость в ротовой полости, лейкопения и тромбоцитопения. Время и интенсивность острых эффектов могут 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 молочной железы) могут развиваться через 15–20 лет и более.

### Прогрессия/рецидивы лимфомы Ходжкина: определение

• вновь появляются/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 3 мес от окончания терапии (последний день ЛТ);  
• ранний рецидив возникает между 3 и 12 мес от окончания терапии;  
• поздний рецидив возникает через 1 год от окончания терапии.

Большинство рецидивов при ЛХ развивается в течение первых 3 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 ХТ, 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 (ХТ и/или высокодозная ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК));
- консолидация 2 (ЛТ).

Благоприятными считаются поздние рецидивы, рецидивы у пациентов, получивших неинтенсивную первичную ХТ, а также локальные рецидивы. Для их терапии используется интенсивная ХТ (4–6 циклов) с последующей ЛТ на пораженные области.

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

В 1-й линии терапии рецидивов ЛХ используются комбинации IEP (табл. 4), ABVD (табл. 5), CEP (табл. 6) и др., с последующей консолидацией DEXA-BEAM (не более 4 циклов) (табл. 7).

Хорошие результаты продемонстрировало применение гемцитабина и винорелбина.

Гемцитабин представляет собой ингибитор рибонуклеотидредуктазы с двухфазным типом элиминации (3, 9 и 16 ч) и низкой гематологической токсичностью (III, IV степени — 30 %).

Предложены различные схемы использования препарата:

- в качестве монотерапии — 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 8-й дни (терапевтический ответ — 30 %);
- AVG: доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 15-й дни; винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 15-й дни; гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 15-й дни (вероятность ответа на AVG — 70–80 %);
- IGEV: гемзар 800 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 4-й дни; ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> 1–4-й дни; винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> 1-й день; преднизолон 100 мг/м<sup>2</sup> 1–4-й дни (терапевтический ответ — 81 %).

При наличии экспрессии CD20 на клетках ЛХ к терапии можно добавить ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 4 введения 1 раз в 2 нед.

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

Таблица 4. Схема IEP

Препарат	Доза/сут	Введение
Ифосфамид	2000 мг/м <sup>2</sup>	в/в 1–5-й дни — суточной инфузией (с месной)
Этопозид	125 мг/м <sup>2</sup>	в/в 1–5-й дни, 2-часовой инфузией
Преднизолон	100 мг/м <sup>2</sup>	в/в или <i>per os</i> 1–5-й дни

Таблица 5. Схема ABVD

Препарат	Доза/сут	Введение
Адриамицин	25 мг/м <sup>2</sup>	в/в 2-часовой инфузией 1-й, 15-й дни
Блеомицин	10 мг/м <sup>2</sup>	в/в струйно 1-й, 15-й дни
Винбластин	6 мг/м <sup>2</sup> (максимально 10 мг)	в/в струйно 1-й, 15-й дни
Дакарбазин	375 мг/м <sup>2</sup>	в/в 2-часовой инфузией 1-й, 15-й дни

Таблица 6. Схема CEP

Препарат	Доза/сут	Введение
Ломустин	80 мг/м <sup>2</sup>	<i>per os</i> 1-й день
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup>	<i>per os</i> 1–5-й дни
Преднимустин*	60 мг/м <sup>2</sup>	<i>per os</i> 1–5-й дни

\*Преднимустин — гормоноцитостатик, является эфиром хлорамбуцила и преднизолона. Вместо преднимустина используют лейкеран (хлорамбуцил) 20 мг/м<sup>2</sup> 1–5-й дни и преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> 1–7-й дни.

Таблица 7. Схема DEXA-BEAM

Препарат	Доза/сут	Введение
Дексаметазон	12 мг/м <sup>2</sup>	в/в, <i>per os</i> 1–10-й дни
Кармустин	60 мг/м <sup>2</sup>	в/в 1-часовой инфузией 2-й день
Мелфалан	20 мг/м <sup>2</sup>	в/в 15-минутной инфузией 3-й день
Этопозид	150 мг/м <sup>2</sup>	в/в 2-часовой инфузией 4–7-й дни
Цитозар	100 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч	в/в 30-минутной инфузией 4–7-й дни

#### Схема мобилизации периферических стволовых клеток

На фоне восстановления гемопоэза после проведенного курса полиХТ при достижении уровня лейкоцитов более 1000/мл назначаются Г-КСФ 10 мкг/кг подкожно. На 3-й день от начала стимуляции прово-

дится забор КМ, на 5, 6, 7-й дни от начала стимуляции — забор периферических стволовых клеток с подсчетом числа CD34<sup>+</sup>-клеток. Желательно суммарно получить в продукте афереза количество CD34<sup>+</sup>-клеток не менее  $2 \times 10^6$ /кг веса пациента. Полученная клеточная суспензия хранится до трансплантации при температуре  $-196^\circ\text{C}$  в жидком азоте с использованием специального оборудования для криорезервации.

При ауто-ТГСК используют различные режимы кондиционирования, такие как BEAM (табл. 8), BEAM с эскалацией доз, DHAP (табл. 9), ТМ (тиотепа, мелфа-

Таблица 8. Схема BEAM

Препарат	Доза/м <sup>2</sup> /сут	Введение
Кармустин	300 мг	в/в капельно — 6-й день
Цитозар	100 мг каждые 12 ч	в/в капельно — 5 — — 2-й дни
Этопозид	100 мг	в/в капельно — 5 — — 2-й дни
Мелфалан	140 мг	в/в капельно — 1-й день

Таблица 9. Схема DHAP

Препарат	Доза/м <sup>2</sup> /сут	Введение
Дексаметазон	24 мг	в/в струйно 1—4-й дни
Цисплатин	100 мг	в/в 1-й день за 24 ч
Цитозар	2000 мг × 2 каждые 12 ч	в/в 2-й день за 3 ч

лан).

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

При лечении первичной ЛХ по протоколам группы DAL (OE\*PA+COPDac (COPP)) в рецидиве для выведения в ремиссию можно использовать схемы BEACOPP (табл. 10). Некоторые авторы рекомендуют эти блоки в качестве терапии 1-й линии. Проведение 4—8 блоков BEACOPPesc (эскалированный) (табл. 11) по эффективности равно проведению блоков BEACOPP-14 (обычные дозы, но с интервалом между блоками 14 дней).

#### Терапия «неклассической» лимфомы Ходжкина

Вариант нодулярного склероза с лимфоидным преобладанием — особая форма ЛХ, 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

Таблица 10. Схема BEACOPP

Препарат	Доза/м <sup>2</sup> /сут	Введение
Циклофосфамид	650 мг	1-й день за 1 ч
Доксорубин	25 мг	1-й день за 1 ч
Этопозид	100 мг	1—3-й дни за 2 ч
Прокарбазин	100 мг	per os 1—7-й дни
Винкристин	1,4 мг	в/в струйно 8-й день
Блеомицин	10 мг	8-й день за 1 ч
Преднизолон	40 мг	per os 1—14-й дни

Таблица 11. Схема BEACOPPesc

Препарат	Доза/м <sup>2</sup> /сут	Введение
Циклофосфамид	1250 мг	1-й день за 1 ч
Доксорубин	35 мг	1-й день за 1 ч
Этопозид	200 мг	1—3-й дни за 2 ч
Прокарбазин	100 мг	per os 1—7-й дни
Винкристин	1,4 мг	в/в струйно 8-й день
Блеомицин	10 мг	8-й день за 1 ч
Преднизолон	40 мг	per os 1—14-й дни

(“рорсогн 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. На ранних стадиях лечение проводится даже без применения химиопрепаратов, но с введениями ритуксимаба (длительно) и с ЛТ до 20 Гр. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, так как есть вероятность перехода ЛХ в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому.

#### Перспективы

Перспективы в лечении ЛХ связаны, прежде всего, с появлением новых таргетных препаратов, например таких, как брентуксимаб ведотин (Адцетрис). Это новый конъюгат антитела с лекарством, состоящий из anti-CD30 моноклонального антитела, химически связанного с monomethylauristatin E, потенциальным антимиотубулярным агентом. После попадания в CD30<sup>+</sup>-клетку их связь разрывается.

В исследованиях II фазы показан предварительный уровень ответа 75 % при рефрактерной/рецидивной ЛХ

и 87 % — при рефрактерной/рецидивной анапластической крупноклеточной лимфоме.

Хорошо переносится, среди побочных эффектов — периферическая нейропатия. Рекомендованные схемы введения пока что относятся только к рецидивам после ауто-ТГСК или рефрактерным формам.

### Отдаленные осложнения терапии лимфомы Ходжкина

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

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

Обследование	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Клинический осмотр	4–8	4–8	4	2	2	индивидуально
Общий анализ крови	4	4	2	2	2	
ФВД	1	индивидуально				
УЗИ	4	4	2	2	2	
КТ, МРТ	2	2–1	1	1	1	
Гормоны щитовидной железы	1	1	1	1	1	
ЭКГ, Эхо-КГ		1			1	

Таблица 13. Скрининг поздних эффектов

Период наблюдения	Обследование
Первый год от окончания терапии (каждые 3 мес)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания)</li> <li>• ежемесячное самообследование молочных желез</li> <li>• общий анализ крови + СОЭ</li> <li>• рентгенография органов грудной клетки/КТ шей/грудной клетки для I–II + КТ живота/таза для III–IV стадий</li> <li>• ЭКГ/Эхо-КГ/Холтер, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол/тестостерон, гормоны щитовидной железы</li> </ul>
Второй год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес</li> <li>• ежегодно — маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса</li> </ul>
Третий год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес</li> <li>• ежегодно — маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса</li> </ul>
Четвертый год от окончания терапии	То же самое
Пятый год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катамнестическую службу

Пациенты, перенесшие терапию по поводу ЛХ, должны наблюдаться специалистами и проходить обследования в отдаленные сроки (табл. 12–15).

Таблица 14. Скрининг по осложнениям

Патология	Обследование
Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после ЛТ или с 25-летнего возраста
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25 Гр и выше — группа риска развития узлов и рака, после 20 Гр — риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и тиреотропный гормон/Т4 для всех
Болезни легких	Пациенты после облучения грудной клетки и блеомицина — группа риска. Рентгенография органов грудной клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал ЛТ, — 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 7,5 г/м <sup>2</sup> циклофосфана или облучение таза/яичек. Менархе чаще всего наступают, но лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников. У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и фолликулостимулирующий гормон повышен

Таблица 15. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

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

## Список рекомендуемой литературы

1. Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самоchatовой. М.: Медпрактика-М, 2004. [Pediatric hematology/oncology. Ed.: Rumyantsev A.G., Samochatova E.V. M.: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].
2. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: КОСТА, 2006. [Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. Morphological diagnosis of lymphoma. Saint-Petersburg: KOSTA, 2006. (In Russ.)].
3. Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и др. Болезнь Ходжкина у детей. М.: Алтус, 1997. [Samochatova E.V., Vladimirskaia E.B., Zhestkova N.M. et al. Hodgkin's disease in children. M.: Altus, 2004. (In Russ.)].
4. Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348(24):2396–406.
5. Borchmann P., Haverkamp H., Diehl V. et al. 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* 2011;29(32):4234–42.
6. Eichenauer D.A., Fuchs M., Pluetschow A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011;118(16):4363–5.
7. Engert A., Eichenauer D.A., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v168–71.
8. Harris N.L. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999;36(3):220–32.
9. Hoffman R., Benz E.J., Silberstein L.E. et al. Hematology. Basic Principles and Practice, Expert Consult Premium Edition. 6<sup>th</sup> Edition, 2013, Elsevier Inc. Pp. 1138–1156.
10. Koerholz D., Schellong G., Doerffel W. et al. Treatment Recommendations for Children and Adolescents with Hodgkin's Lymphoma in Russia, 2007.
11. Rothe A., Sasse S., Goergen H. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood* 2012;120(7):1470–2.
12. Schulz H., Rehwald U., Morschhauser F. et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111(1):109–11.
13. Senter P.D., Sievers E.L. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):631–7.
14. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L. et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111(1):71–6.