

«23» նոյեմբեր 2017թ.

No 3349 - Ա

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ և ԲՈՒԺՄԱՆ
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել «Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2. Առողջապահության բնագավառում բարձր տեխնոլոգիաների և Հայաստանի Հանրապետության առողջապահական միասնական տեղեկատվական համակարգի հանձնաժողովի նախագահ Վարդան Գևորգյանին՝ ուղեցույցի հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել սույն ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ «Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը ընդունել ի գիտություն:

4. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի քարտուղարության պետ Զ.Դարբինյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տրամադրումը կատարողներին:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ. ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ և ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է Հոջկինի լիմֆոմայի վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել Հոջկինի լիմֆոմայով պացիենտների ախտորոշման և բուժման արդյունավետությունը:

Մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի մշակման հիմք են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության աշխատանքային խմբի (ESMO) կողմից մշակված Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): ESMO ուղեցույցի ընտրությունը կատարվել է համացանցում բանալի բառերի միջոցով իրականացված բազմաբնագավառ որոնման արդյունքում: ESMO ուղեցույցում զետեղված տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ուղեցույցում ներկայացված ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի

արյունաբաններին Հայկական արյունաբական ասոցացիայի անդամների կողմից (գործելակարգը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիկապալորում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների համար:

Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողականության մեթոդաբանության վրա ուղեցույցում լուսաբանվել են Հոջկինի լիմֆոմայի սահմանումները, համաճարակաբանության, ախտորոշման, փուլերի դասակարգման, ռիսկի գնահատման, բուժման, այդ թվում ռեցիդիվների բուժման, ռեմիսիայի գնահատման, հետագա հսկողության և հիվանդության կանխատեսման/ելքի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակներ և աուդիտի ցուցանիշներ/ինդիկատորներ: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է թվով 21 խորհուրդ, որոնցից 5-ին տրվել է ուժեղ, 16-ին՝ թույլ ուժգնության խորհրդի կարգավիճակ:

Հետևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության Հոջկինի լիմֆոմայի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների/խորհուրդների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման արդյունավետության բարելավման հիմք է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, սրբեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, Հոջկինի լիմֆոմա, ՀԼ ախտորոշման մարկերներ, ՀԼ բուժում, ՀԼ վերաբերյալ եվրոպական ուղեցույցներ, ՀԼ կլինիկական շրջաններ:

Պատասխանատու համակարգող

Սմբատ Դադբաշյան բ.գ.դ. պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Մելիքսեթյան Կ.Հ. արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի ղեկավար
- Մելիք-Անդրեասյան Մ. Գ. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի ղեկավար
- Վարդանյան Գ. Ա. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի և Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության և փոխներարկաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր
- Պետրոսյան Է.Խ. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի և Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության և փոխներարկաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ աշխատանքային խմբում ներգրավված փորձագետները չեն ստացել դեղագործական ընկերությունների կողմից որևէ ֆինանսական աջակցություն: Աշխատանքային խմբի հայտարարները կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտություն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց

աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները ընդունելու հմտություններին/ընտրությանը անհատ հիվանդի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է Արյունաբանական կենտրոնում և ՀԼ ախտորոշմամբ և բուժմամբ զբաղվող այլ բուժհաստատություններում բուժվող պացիենտների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան.....	6
Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն.....	6-7
Համաճարակաբանություն.....	8
Ախտորոշում.....	9
Հիվանդության շրջանի դասակարգում և ռիսկի գործոններ.....	9-11
Դասական ՀԼ (cHL) բուժում.....	12
Միջանկյալ շրջանի պացիենտների բուժում.....	13
Տարածված/ուշ շրջանի պացիենտների բուժում.....	14-17
Ռեցիդիվի/ռեֆրակտեր հիվանդության բուժում.....	18-20
ՆԼԳՀԼ-ի բուժում.....	20
ՆԼԳՀԼ-ի բուժում պացիենտներ Ռեմիսիայի գնահատում.....	21
Կանխատեսում.....	22
Անհատական բժշկություն.....	22
Հետագա հսկողություն.....	23
Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ.....	24
Ուղեցույցի ներդրման խոչընդոտներ.....	25

Հավելված. Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE).....	26
Գրականություն.....	27-31

Հապավումներ

ՀԼ՝ Հոջկինի լիմֆոմա

դՀԼ՝ դասական Հոջկինի լիմֆոմա

ՆԼԳՀԼ՝ Նոդուլյար լիմֆոցիտներ գերակշռող Հոջկինի լիմֆոման

ՀՇ՝ համակարգչային շերտագրություն,

ՊԷՇ՝ պոզիտրոն էմիսիոն շերտագրություն (PET),

ՄԻԱՎ՝ մարդու իմունային անբավարարության վիրուս,

ԷՍԳ՝ էլեկտրասրտագրություն,

Էխո ՍԳ՝ էխոսրտագրություն

ԱՄՔ՝ արյան մորֆոլոգիական քննություն

ԷՆԱ՝ էրիթրոցիտների նստեցման արագություն

ԱՑԲՓ՝ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխապատվաստում

ԼԴԳ՝ լակտատ դեհիդրոգենազա

ԸԱ՝ ընդհանուր ապրելիություն

ԿՇ՝ կլինիկական շրջան

Նախաբան

Դասական ՀԼ հանդիսանում է լիմֆոիդ հյուսվածքի նորագոյացություն: Այն առաջանում է հասուն B բջիջների հերմինատիվ կենտրոնի տարբերակման փուլում չարորակ տրանսֆորմացիայի հետևանքով և պաթոհյուսվածքաբանորեն բնութագրվում է Հոջկինի և Ռիդ-

Ստերնբերգի բջիջներով, որոնք տեղակայված են ոչ նեոպլաստիկ բջիջների ինֆիլտրատում: դ՛ՀԼ կազմում է դեպքերի մոտ 95 % և բաժանվում է 4 հյուսվածքաբանական ենթատիպերի՝ նոդուլյար սկլերոզ, խառը բջջային, լիմֆոցիտ հարուստ և լիմֆոիդ հյուծում: Հաջորդ մեծ խումբը Նոդուլյար լիմֆոցիտներ գերակշռող Հոջկինի լիմֆոման է, որի դեպքում Հոջկինի և Ռիդ Շտերնբերգի բջիջների նման լիմֆոցիտային և հիստիոցիտային բջիջները արտազատում են B բջջային մարկերներ ի տարբերություն դ՛ՀԼ-ի:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական Արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուր են հանդիսացել Բժշկական Ռիռուցքաբանության Եվրոպական Միության (ESMO) աշխատանքային խմբի կողմից մշակված Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Hodgkin’s lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա, որոնման ժամանակահատվածը՝ 2008-2017 թթ: Փաստաթղթի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողականության բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ մասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Համաձայն այս համակարգի տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենաբարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին, մինչդեռ փորձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված

տեղեկատվությունն ունի ամենացածր ցածր որակը: GRADE համակարգը դասում է բոլոր ցուցումները որպես «ուժեղ» և «թույլ», որոնց տրվում են համապատասխանաբար «I» «II» արժեքները: Փաստորեն ցուցումների ուժը արտահայտում է իրենց համոզվածությունը առավելությունների և հնարավոր բարդությունների կամ ծախսերի հաշվեկշռի վերաբերյալ: Առանց որակի գնահատման հայտարարագրերը որակավորվել են փորձագետների և ESMO աշխատանքային կոմիտեի կազմի կողմից որպես ստանդարտ կլինիկական գործընթացներ:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ մասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից (գործելակարգը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիպավորում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնակա տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Տարածվածություն և համաճարակաբանություն

Հոջկինի լիմֆոմայով հիվանդացության դեպքերը ԵՄ երկրներում տարեկան կազմում են 2,3, իսկ մահացության դեպքերը՝ 0,4, 100000 բնակչի հաշվով: Հիմնականում հիվանդանում են երիտասարդները 20-40 տարեկանում, հիվանդության երկրորդ պիկը գրանցվում է 55 տարեկանից հետո: Տղամարդիկ ավելի հաճախ են հիվանդանում: Ըստ հիստոլոգիայի՝ դասական Հոջկինի լիմֆոման (դՀԼ) կազմում է ՀԼ-ի բոլոր դեպքերի 95%-ը, մինչդեռ նոդուլյար լիմֆոցիտների գերակշռումով հոջկինի լիմֆոման (ՆԼԳՀԼ) կազմում է ՀԼ-ի ընդամենը 5%: Վիճակագրության համաձայն Հայաստանում Հոջկինի հիվանդացությունը կազմում է 2.5 դեպք 100.000 բնակչի հաշվարկով:

Ախտորոշում

Պաթոլոգիական ախտորոշումը պետք է կատարվի ԱՀԿ դասակարգմանը համապատասխան՝ բավականին մեծ վիրաբուժական նմուշից կամ ավշային հանգույցի էքսցիզիոն բիոպսիայից, որպեսզի ապահովվի բավական քանակի նյութ՝ թարմ սառեցված կամ ֆորմալինով ֆիքսված նմուշների համար:

Հոջկինի և Ռիդ-Շտերնբերգի բջիջների հայտնաբերումը բնորոշում է դասական ՀԼ-ի առկայությունը, մինչդեռ ՆԼԳՀԼ-ի ախտորոշման համար անհրաժեշտ է հայտնաբերել լիմֆոցիտներ գերակշռող բջիջներ: դՀԼ-ի և ՆԼԳՀԼ-ի չարորակ բջիջների իմունոֆենոտիպը զգալիորեն տարբեր են: Ի տարբերություն Հոջկինի և Ռիդ-Շտերնբերգի բջիջների, որոնց դեպքում դիտվում է CD30 և CD15 դրական էքսպրեսիա, երբեմն CD20 դրական էքսպրեսիա և CD45 էքսպրեսիայի բացակայություն, լիմֆոցիտ գերակշռող բջիջներին բնորոշ է CD20 և CD45 դրական էքսպրեսիան, և CD15 և CD30 էքսպրեսիայի բացակայություն:

Հիվանդության շրջաններ և ռիսկի գնահատում

Ախտորոշման գործընթացը ներկայացված է Աղյուսակ 1-ում: Հիվանդության պատմությունը ներառում է B ախտանիշներ (տենդ, արտահայտված գիշերային քրտնարտադրություն, քաշի կորուստ՝ ավելի քանի 10% 6 ամսվա ընթացքում) և հիվանդության հետ կապված այլ ախտանիշներ, ինչպիսիք են հոգնածություն, մաշկային քոր և ալկոհոլի օգտագործմամբ պայմանավորված ցավեր, ֆիզիկալ զննման տվյալների գրանցումը [1]:

Աղյուսակ 1. Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշման գործընթաց

Ախտորոշում

Ավշային հանգույցի բիոպսիա (կամ այլ օրգանի բիոպսիա՝ պաթոլոգիական գործընթացի մեջ ընդգրկման կասկածի դեպքում)

Փուլավորում և ռիսկի գնահատում

Հիվանդության պատմություն և ֆիզիկալ զննում/օբյեկտիվ զննում

Կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտություն

Պարանոցի, կրծքավանդակի և որովայնի խոռոչի կոնտրաստ ՀՇ/ՊԷՇ

Արյան ընդհանուր քննություն և արյան կենսաքիմիական քննություն

Հեպատիտ B-ի, հեպատիտ C-ի և ՄԻԱՎ-ի սկրինինգային հետազոտություն

Նախաբուժական հետազոտություններ

ԷՍԳ

ԷխոՍԳ

Թոքերի ֆունկցիոնալ թեստեր

Վերարտադրողական խորհրդատվություն՝ երիտասարդ պացիենտների շրջանում

Հղիության թեստ (իգական սեռի երիտասարդ պացիենտների շրջանում)

Հապավումներ՝ ՀՇ՝ համակարգչային շերտագրություն, ՊԷՇ-պոզիտրոն էմիսիոն շերտագրություն, ՄԻԱՎ՝ մարդու իմունային անբավարարության վիրուս, ԷՍԳ՝ էլեկտրասրտագրություն, ԷխոԿԳ՝ էխոսրտագրություն

Կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտությունը և պարանոցի, կրծքավանդակի և որովայնի կոնտրաստով ՀՇ-ը պարտադիր են: Ավելին ՊԷՇ հետազոտության առկայության դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել տվյալ ախտորոշիչ մեթոդով հետազոտություն հիվանդության շրջանը և լիմֆոմայի բուժման արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով [1,2]:

Խորհուրդ

Հաշվի առնելով ՊԷՇ/ՀՇ բարձր զգայունությունը ոսկրածուծի ախտահարումը հայտնաբերելու գործում այսուհետ ՊԷՇ/ՀՇ անցած պացիենտների մոտ ցուցված է չէ իրականացնել ոսկրածուծի պունկցիա [III, B] [1-3]:

Ինչևիցե ՊԷՇ/ՀՇ հետազոտության բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել ոսկրածուծի պունկցիա: Անհրաժեշտ է պարտադիր կերպով իրականացնել արյան ընդհանուր քննություն, որոշել էրիթրոցիտների նստեցման արագությունը և կատարել արյան բիոքիմիական հետազոտություն՝ այդ թվում C-ռեակտիվ սպիտակուցի, հիմնային ֆոսֆատազայի, լակտատդեհիդրոգենազայի, լյարդային ֆերմենտների և ալբումինի որոշում:

Խորհուրդ

Անհրաժեշտ է պարտադիր կերպով իրականացնել սկրինինգային հետազոտություն հեպատիտ B-ի, հեպատիտ C-ի և ՄԻԱՎ-ի հանդեպ սկրինինգային հետազոտություն [II–III A]:

Հիվանդության շրջանի որոշումը կատարվում է Ann Arbor դասակարգման համաձայն՝ հաշվի առնելով բնորոշված կլինիկական ռիսկի գործոնները: Հիվանդության շրջանի դասակարգումից հետո պացիենտները բաժանվում են երեք խմբի՝ սահմանափակ, միջանկյալ և ուշ շրջան: Աղյուսակ 2-ը արտացոլում է Քաղցկեղի հետազոտման և բուժման եվրոպական կազմակերպության/Լիմֆոմայի հետազոտման կազմակերպության (EORTC) և Հոջկինի լիմֆոմայի հետազոտման գերմանական խմբի կողմից տրված սահմանափակ, միջանկյալ և ուշ շրջանների բնորոշումը [II–III, A]:

Սուր և ուշացած բարդությունների առաջացման բարձր ռիսկ ունեցող պացիենտների հայտնաբերման նպատակով նախքան բուժում սկսելը անհրաժեշտ է ստուգել սրտի և թոքերի ֆունկցիոնալ թեստերը:

Քանի որ քիմիոթերապիան և ճառագայթային բուժումը կարող են հանգեցնել բեղմնավորման ունակության անվերադարձ կորստի, ուստի երկու սեռի երիտասարդ պացիենտների դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել ռեպրոդուկտոլոգիական խորհրդատվություն:

Դասական ՀL(cHL) բուժում

Սահմանափակ փուլի պացիենտներ

Խորհուրդ

Կարճատև քիմիոթերապիայից և հաջորդիվ ճառագայթային բուժումից բաղկացած համակցված բուժումը ցուցաբերում է առավել լավ արդյունավետություն (ուռուցքի ընկճում) ի համեմատ առանձին ճառագայթային բուժման [I, A] [4,5] (Պատկեր 1)

Ներկայումս ՀԼ-ի սահմանափակ շրջանի ժամանակ բուժման ստանդարտ է համարվում ABVD (Ադրիամիցին/Բլեոմիցին/Վինբլաստին/Դակարբազին) 2 կամ 3 կուրսերը հաջորդիվ ախտահարված օջախների ճառագայթային բուժման հետ միասին: Լայնածավալ բազմակենտրոն հետազոտության արդյունքների համաձայն, որտեղ ընդգրկված էին ABVD 2 կամ 4 կուրս և հաջորդիվ 20 կամ 30 գրեյ ճառագայթային բուժում ստացած պացիենտներ, դիտվել են առանց ռեցիդիվի ապրելիության և ընդհանուր ապրելիության միևնույն ցուցանիշները:

Խորհուրդ

Այսպիսով, սահմանափակ շրջանի ՀԼ-ի ժամանակ բավարար է համարվում նվազագույն տորքիկ բուժական մոտեցումը՝ բաղկացած 2 կուրս ABVD ծրագրից և հաջորդիվ 20 գրեյ չափաբաժնով ախտահարված օջախների ճառագայթային բուժումից [I, A] [6]:

Այնուամենայնիվ, ճառագայթային բուժման վերաբերյալ Լիմֆոմայի Ճառագայթման Միջազգային Ուռուցքաբանական Խմբի ներկայիս ուղեցույցներում խորհուրդ է տրվում ՀԼ-ի սահմանափակ շրջանի ժամանակ քիմիոթերապիայից հետո իրականանացնել ախտահարված օջախների ճառագայթային բուժում, այդուհանդերձ այս մոտեցումը դեռևս հաստատված չէ առաջահայաց հետազոտություններում [7]:

Այն հարցը, թե արդյոք ՃԲ կարող է չիրականացվել ՊԷՇ սկանավորման միջոցով հաստատված ամբողջական մետաբոլիկ ռեմիսիա ունեցող պացիենտների մոտ դեռևս մնում է վիճելի: Վերջին տարիներին մեկնարկվել են տվյալ հարցի ուսումնասիրմանը նվիրված մի քանի ՊԲՎՓներ: Նոր տվյալների համաձայն առանց ռեցիդիվի ապրելիության ցուցանիշները առավել լավ են բուժման ընթացքում ՊԷՇ-ով հաստատված ամբողջական ռեմիսիա ունեցող պացիենտների մոտ այն դեպքում, երբ կիրառվում են համակցված բուժական մոտեցումներ: Դեռևս չի բնորոշվել պացիենտների այն պոպուլյացիան, որը կարող է հաջողությամբ բուժվել միայն քիմիոթերապիայով [8,9]: Հետևաբար ՀԼ-ի սահմանափակ շրջանում կլինիկական հետազոտություններից դուրս խորհուրդ չի տրվում առաջնորդվել բուժման ընթացքում իրականացված ՊԷՇ-ի արդյունքներով:

Միջանկյալ շրջանի պացիենտներ բուժում

ՀԼ-ի միջանկյալ շրջանի դեպքում բուժումը սովորաբար իրականացվում է կոմբինացված մոտեցումների միջոցով:

Խորհուրդ

ՀԼ-ի միջանկյալ շրջանի բուժման ստանդարտ է համարվում ABVD 4 կուրսը հաջորդիվ 30 գրեյ չափաբաժնով ախտահարված օջախի ճառագայթային բուժման հետ միասին [1, A] [5]:

≤60 տ., առավել ինտենսիվ բուժման ենթակա պացիենտների մոտ մոտեցումը ներկայացված է բուժական ծրագրով, որը բաղկացած է 2 կուրս ուժեղացված BEACOPP ծրագրից (ավելացված չափաբաժնով)Բլեոմիցին/Էտոպոզիդ/Ադրիամիցին/Ցիկլոֆոսֆամիդ/Վինկրիստին/Պրոկարբազին/Պրեդնիզոլոն), 2 կուրս ABVD ծրագրից և հաջորդիվ 30 գրեյ ճափաբաժնով ախտահարված օջախների ճառագայթային բուժումից (Աղյուսակ 4):

Խորհուրդ

43 ամիս հսկողությունից հետո 2 կուրս BEACOPP ծրագիրը հաջորդիվ 2 կուրս ABVD ծրագրի և 30 գրեյ չափաբաժնով հետագա ճառագայթային բուժման հետ միասին ցուցաբերել է առավել լավ առանց ռեցիդիվի ապրելիության (ԱՌԱ) տվյալներ ի տարբերություն 4 կուրս ABVD և հաջորդիվ 30 գրեյ ճառագայթային բուժման: Ընդհանուր ապրելիության (ԸԱ) բարելավված տվյալներ չեն ներկայացվել [1, B-C] [10]

Այդուհանդերձ ներկայումս գոյություն չունեն այս հարցի վերաբերյալ անցկացված առաջահայաց հետազոտություններ, ILROG ուղեցույցների համաձայն միջանկյալ շրջանի դեպքում քիմիոթերապիայից հետո խորհուրդ է տրվում ախտահարված շրջանի ՃԲ փոխարեն իրականացնել ախտահարված հատվածի ՃԲ [7]:

Այն հարցը, թե արդյո՞ք պարտադիր է ՃԲ իրականացումը միջանկյալ շրջանում գտնվող և բուժման ընթացքում ՊԷՇ-ով հաստատված ամբողջական մետաբոլիկ ռեմիսիա ունեցող պացիենտների մոտ դեռևս մնում է անպատասխան:

Տարածված շրջանում գտնվող պացիենտների բուժում

ՀԼ-ի տարածված շրջանում գտնվող պացիենտները սովորաբար բուժվում են միայն քիմիոթերապիայով: Հավելյալ ՃԲ իրականացվում է քիմիոթերապիայից հետո մնացորդային հիվանդության ունեցող պացիենտների դեպքում:

Խորհուրդ

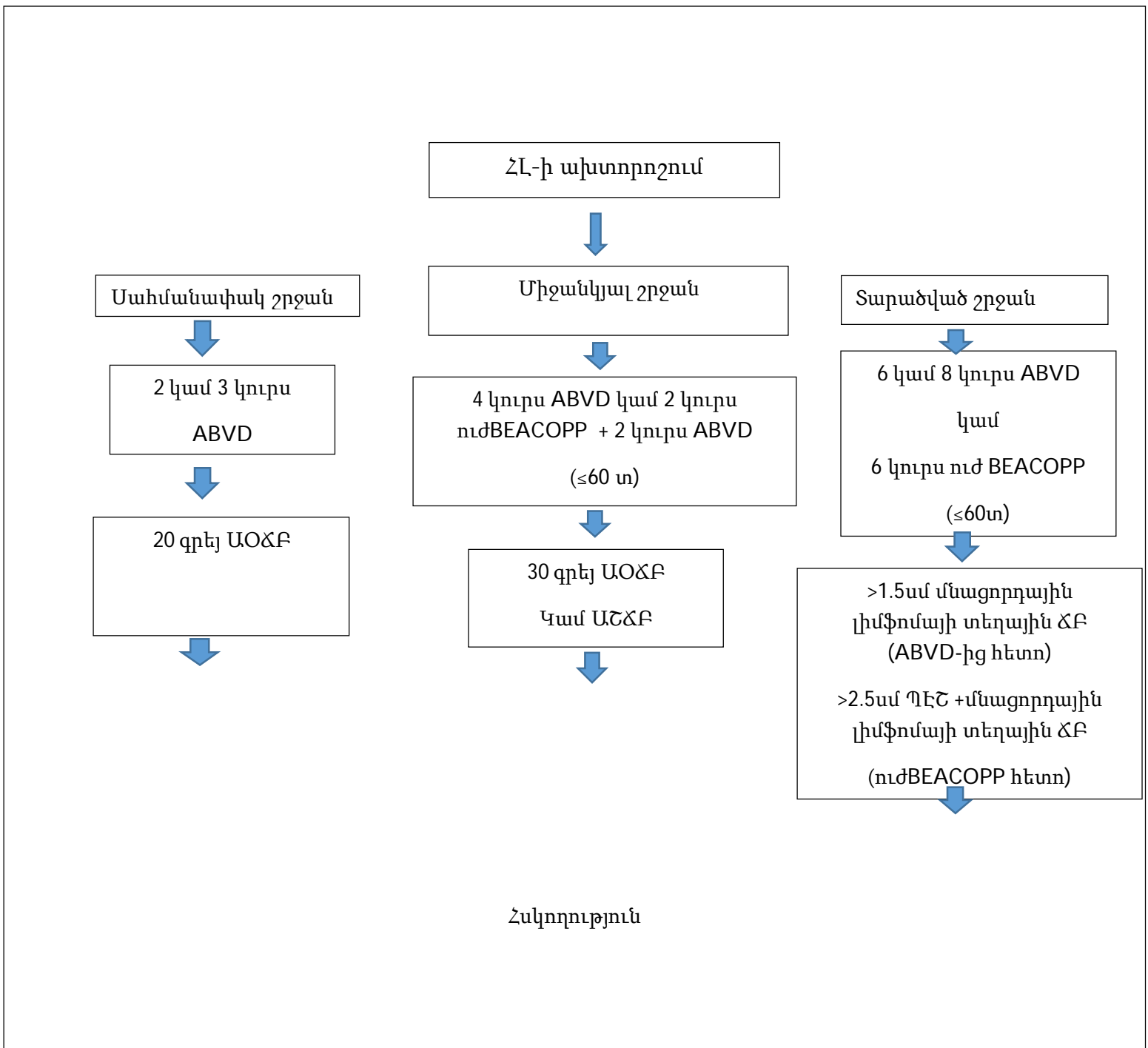
ՀԼ-ի տարածված շրջանում գտնվող ≤ 60 տ պացիենտները բուժվում են 6-8 կուրս ABVD ծրագրով հաջորդիվ 1.5 սմ-ից ավել մնացորդային լիմֆոմայի տեղային ճառագայթային բուժման հետ միասին կամ ուժեղացված BEACOPP ծրագրով հաջորդիվ 2.5-ից ավել PET դրական, մնացորդային լիմֆոմայի տեղային ճառագայթային բուժման հետ միասին [1, A] [11,12]:

ABVD և BEACOPP ծրագրերի համեմատական անցկացնող որոշ ՊԲՎՓ-եր ցույցադրել են ուռուցքի ընկճման հարցում BEACOPP ծրագրի ունեցած առավելությունը: Վերջին ժամանակներս իրականացված, 9993 հիվանդ ընդգրկած մետաանալիզների արդյունքները ևս վկայում են ուժBEACOPP ծրագրի ժամանակ ԸԱ բավական լավ արդյունքների մասին ի տարբերություն ABVD-ի [13-15]:

Աղյուսակ 2. ՀԼ-ի ռիսկի խմբերի բնորոշում համաձայն EORTC և գերմանական Հոջկինի աշխատանքային խմբի (GHSG)

Բուժման խումբ	EORTC/LYSA	GHSG
Սահմանափակ շրջան	ԿՇ I-II առանց ռիսկի գործոնների (վերստոծանիական)	ԿՇ I-II առանց ռիսկի գործոնների
Միջանկյալ շրջան	ԿՇ I-II ≥ 1 ռիսկի գործոններ (վերստոծանիական)	ԿՇ I, ԿՇ IIA ≥ 1 ռիսկի գործոններ
Ուշ շրջան	ԿՇ III-IV	ԿՇ IIF A/B ռիսկի գործոններով Կ Շ III/IV
Ռիսկի գործոններ	A Միջնորմի մեծ զանգված	(A) Մեծ միջնորմային զանգված
	B Տարիք ≥ 50	(B) Արտահանգույցային ախտահարում
	C Բարձրացած ԷՆԱ	C) Բարձրացած ԷՆԱ

	D ≥ 4 հանգույցային շրջան	(D) ≥ 3 հանգույցային շրջան
<p>Բարձր ԷՆԱ. >50մմ/ժ առանց B ախտանիշների, >30մմ/ժ B ախտանիշներով</p> <p>Միջնորմի մեծ զանգված. ավելի քան 1/3 կրծքավանդակի հորիզոնական դիամետրով B ախտանիշներ. ջերմության բարձրացում, գիշերային քրտնարտադրություն, անբացատրելի քաշի կորուստ $>10\%$ 6 ամսից ավել</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Lysa; Lymphoma study Association; GHSG German Hodgkin Study Group;</p> <p>ԿՇ կլինիկական շրջան, ԷՆԱ էրիթրոցիտների նստեցման արագություն</p>		



Նկար 1. Առաջնակի ախտորոշված ՀԼ բուժման ավգորիթ: ՀԼ Հոջկինի լիմֆոմա, ՃԲ ճառագայթային բուժում, ABVD Ադրիամիցին, Բլեոմիցին, Վինբլաստին, Դակառնազին; BEACOPP Բլեոմիցին, Էտոպոզիդ, Ադրիամիցին, Ցիկլոֆոսֆամիդ, Վինկրիստին, Պրոկարբազին, Պրեդնիզոլոն ավելացված չափաբաժին; ՊԷՇ պոզիտրոն էմիսիոն շերտագրություն,;

Աղյուսակ 3. Ադրիամիցին, Բլեոմիցին, Վինբլաստին, Դակառնազին (ABVD) ծրագիր

Ադրիամիցին	25մգ/մ ²	ն/ե	Օր 1+15
Բլեոմիցին	10մգ/մ ²	ն/ե	Օր 1+15
Վինբլաստին	6մգ/մ ²	ն/ե	Օր 1+15
Դակառնազին	375մգ/մ ²	ն/ե	Օր 1+15
Կրկնությունը՝ Օր 29			

Աղյուսակ 4.

Բլեոմիցին/Էտոպոզիդ/Ադրիամիցին/Ցիկլոֆոսֆամիդ/Վինկրիստին/Պրոկարբազին/Պրեդնիզոլոն՝ ուժBEACOPP ծրագիր

Բլեոմիցին	10մգ/մ ²	ն/ե	Օր 8-րդ	
Էտոպոզիդ	200մգ/մ ²	ն/ե	Օր 1-3րդ	
Ադրիամիցին	35մգ/մ ²	ն/ե	Օր 1-ին	
Ցիկլոֆոսֆամիդ	1250 մգ/մ ²	ն/ե	Օր 1-ին	
Վինկրիստին	1,4մգ/մ ² (մաքսիմում 2մգ)	ն/ե	Օր 8-րդ	
Պրոկարբազին	100մգ/մ ²	per.os	Օր 1-7րդ	
Պրեդնիզոլոն	40մգ/մ ²	per.os	Օր 1-14րդ	
ԳԽԳ	40մգ/մ ²	per.os	Օր 1-14րդ	
Կրկնել 22-րդ օրը ԳԽԳ գաղութախթանիչ գործոն				

5-տարվա ապրալիության ցուցանիշը կազմել է 10%: Այնուամենայնիվ հաշվի առնելով BEACOPP ծրագրի բարձր տոքսիկությունը, վերջինիս իրականացման ժամանակ պետք է հասանելի լինեն պատշաճ հսկողությունը և օժանդակ բուժումը:

Խորհուրդ

60տ-ից բարձր պացիենտների մոտ չպետք է իրականացվի ուժեղացված BEACOPP ծրագիր, քանզի այս խմբում դիտվում են բուժման հետ ասոցացված մահացության բարձր ցուցանիշներ [II, A] [17]:

Այսպիսով ABVD ծրագիրը հանդիսանում է ՀL-ով տառապող տարեց, բազմադեղորայքային քիմիոթերապիայի անցկացման ենթակա և ֆիզիկապես պահպանված պացիենտների բուժման ստանդարտ ծրագիր: Հետահայաց հետազոտությունների համաձայն տարածված շրջանում գտնվող և ABVD ծրագիր ստացող պացիենտների մոտ վաղ միջկուրսային ՊԷՇ հետազոտությունը կարող է հանդիսանալ բուժման անարդյունավետությունը կանխորոշող գործոն [18, 19]: Հետևաբար ներկայիս հետազոտությունների նպատակն է առաջնորդվել բուժական մոտեցումներով, որոնք հիմնված են վաղ միջկուրսային ՊԷՇ հետազոտության վրա, որը կիրառվում է տարանջատելու համար պացիենտներին, որոնք կարող են բուժվեն քիչ թվով կուրսերով, ստանդարտ մոտեցումներով կամ առավել ինտենսիվ բուժական ծրագրերով: Ինչևիցե, սակավաթիվ առաջահայաց հետազոտությունների պատճառով վաղ միջկուրսային ՊԷՇ հետազոտության վրա հիմնված բուժական ծրագրերը չեն կարող դիտարկվել որպես ստանդարտ գործընթաց, քանզի անհրաժեշտ են հավելյալ ՊԲՎՓ-ներ:

Ռեցիդիվող կամ ռեֆրակտեր հիվանդություն

Խորհուրդներ

Ռեֆրակտեր կամ ռեցիդիվող ՀL-ով պացիենտների դեպքում ընտրության բուժումը բաղկացած է բարձր դեղաչափային քիմիոթերապիայից և հաջորդիվ աուտոլոգ ցողունային բջիջների փոխպատվաստումից (ԱՅԲՓ) [II, A] [20, 21]:

Բարձր ռիսկային խմբում գտնվող պացիենտների մոտ ԱՅԲՓ տանդեմից կարող են արձանագրվել լավ արդյունքներ [III, B] [22]:

Salvage բուժական ծրագրերը ինչպիսին են՝ Դեքսամետազոն/ բարձր դեղաչափերը Ara-C/ Ցիսպլատին (DHAP), Իֆոսֆամիդ/Գեմցիտաբին/Վինոռեբին (IGEV) կամ Իֆոսֆամիդ/Կարբոպլատին/Էտոպոզիդ (ICE) իրականացվում են ուռուցքային զանգվածը նվազեցնելու և նախքան բարձր դեղաչափային քիմիոթերապիա իրականացնելը ցողունային բջիջներ մոբիլիզացնելու նպատակով [II–III, A] [23-25]:

Ցածր ռիսկի խմբում գտնվող պացիենտների մի մասը, որոնց մոտ առաջնային 2 կուրս քիմիոթերապիայից և հաջորդիվ ճառագայթային բուժումից հետո առաջանում է ռեցիդիվ, կարող են բուժվել երկրորդ առավել ինտենսիվ ստանդարտ քիմիոթերապիայի միջոցով, օրինակ ուժեղացված BEACOPP-ով [IV, B-C] [26]:

Լոկալիզացված ուշ ռեցիդիվով որոշ պացիենտների դեպքում Salvage ՃԲ կարող է համարվել բավարար [IV, B–C] [27]:

Հակամարմին-դեղամիջոց հանդիսացող կոնյուգատ Բռենտուքսիմաբ վեդոտինը բուժման տարբերակ է հանդիսանում ԱՏԲՓ-ի անարդյունավետության պարագայում:

Խորհուրդ

Կենտրոնացված հետազոտության II փուլի արդյունքների համաձայն, որտեղ ընդգրկված էին ԱՏԲՓ-ից հետո ռեցիդիվ ունեցող 102 ՀL-ով պացիենտներ, բացահայտվեց, որ միայն Բռենտուքսիմաբ վեդոտինի կիրառման դեպքում դիտվում է 75% ընդհանուր ապրելիության (ԸԱ) ցուցանիշ [III, B] [28]:

Որպես այլընտրանք, պացիենտները կարող են ընդգրկվել նոր դեղամիջոցներ ուսումնասիրող կլինիկական հետազոտություններում:

Խորհուրդ

Ցածր ինտենսիվության նախափոխպատվաստումային բուժումով (կոնդիցավորումով) ալլոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստումը (reduced intensity conditioning autoSCT RIC-aSCT) կարող է նշանակվել երիտասարդ, քիմիոթերապիայի նկատմամբ զգայունություն ցուցաբերող, ֆիզիկական լավ վիճակում գտնվող պացիենտների մոտ, ովքեր ռեցիդիվ են բարձր դեղաչափային քիմիոթերապիայից և ԱՏԲՓ-ից հետո [III, C] [29]:

Ինչևիցե, ՀL-ի ժամանակ ցածր ինտենսիվության նախափոխպատվաստումային բուժումով (կոնդիցավորումով) ալլոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստումը ստանդարտ

մոտեցում չի համարվում, հնարավորության դեպքում այն իրականացվում է կլինիկական հետազոտության շրջանակներում:

Բուժման այլ տարբերակներ չունեցող բազմաթիվ ռեցիդիվներով պացիենտների մոտ հնարավոր է ստանալ որոշակի ռեմիսիայի տոկոսներ, բավարար կյանքի որակ և երկարատև ապրելիություն մեկ քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցի՝ Գեմցիտաբինի կամ Բենդամուստինի նշանակման և/կամ ախտահարված շրջանի ՃԲ շնորհիվ:

ՆԼԳՀԼ-ի բուժում

Խորհուրդ

IA շրջանի ՆԼԳՀԼ-ով տառապող և ռիսկի գործոններ չունեցող պացիենտների մոտ ստանդարտ բուժական մոտեցում է համարվում 30 գրեյ չափաբաժնով ախտահարված օջախի ճառագայթային բուժումը [III, A] [32]

Այլ շրջաններ

Սովորաբար ՆԼԳՀԼ-ի ժամանակ նշանակվում է նույն բուժումն ինչ և դՀԼ-ի բոլոր շրջանների ժամանակ բացառությամբ ռիսկեր չունեցող IA փուլի:

Խորհուրդ

Քանի որ ՆԼԳՀԼ-ի չարորակ լիմֆոցիտ գերակշռող բջիջները մշտապես արտազատում են CD20, ուստի հակա CD20 հակամարմնի ավելացումը բուժմանը կարող է բարելավել բուժման արդյունավետությունը [V, C]:

Ինչևիցէ, դեռևս բացակայում են այս հարցի վերաբերող առաջահայաց տվյալները:

Ռեցիդիվող ՆԼԳՀԼ-ով պացիենտներ

Խորհուրդներ

ՆԼԳՀԼ-ի ռեցիդիվի կասկածով պացիենտների մոտ նախքան salvage բուժման իրականացումը անհրաժեշտ է կատարել նոր բիոպսիա ժխտելու համար փոխակերպումը ագրեսիվ ոչ Հոջկինյան լիմֆոմայի: Համաձայն նոր հետազոտությունների ՆԼԳՀԼ-ի ժամանակ ագրեսիվ ոչ Հոջկինյան լիմֆոմայի փոխակերպման տոկոսները ավելի բարձր են քան նախկինում գրանցվել ել [IV, A] [34,35]

Լոկալիզացված ՆԼՊԸԼ-ի ռեցիդիվները կարող են հաջողությամբ բուժվել միայն Ռիտուքսիմաբով [III, B] [36]

Հիվանդության տարածված շրջանում գտնվող պացիենտները ռեցիդիվի ժամանակ կարիք ունեն առավել ագրեսիվ salvage բուժման, հնարավոր է հակա CD 20 հակամարմնի հետ միասին: Ինչևիցե բարձր դեղաչափային քիմիոթերապիայի և հաջորդիվ ԱՅԲՓ կիրառության վերաբերյալ առաջադասյա տվյալներ առայժ չկան: ՆԼԳԸԼ-ի դեպքում Բրենտուքսիմաբ վեդուտինը չի կարող դիտարկվել որպես բուժման տարբերակ, քանի որ վերջինիս ժամանակ լիմֆոցիտ գերակշռող բջիջների մակերեսին CD30 գրեթե չի հայտնաբերվում:

Ռեմիսիայի/բուժման արդյունավետության գնահատում

Հիվանդության սահմանափակ և միջանկյալ շրջաններում գնտվող պացիենտների դեպքում քիմիոթերապիայի ավարտից հետո և նախքան ՃԲ անհրաժեշտ է իրականացնել արդյունավետության գնահատում կոնտրաստ ՀՇ-ան միջոցով: Տարածված շրջանում գտնվող պացիենտների դեպքում այն պետք է իրականացվի 4 կուրս քիմիոթերապիայից հետո և նախքան ՃԲ իրականացնելը: Տարածված շրջանում գտնվող և ռեցիդիվող պացիենտներ ընդգրկած հետադասյա հետազոտությունների համաձայն միջկուրսային ՊԷՇ կարող է օգտակար գործիք հանդիսանալ ցածր ռիսկի խմբի պացիենտներին հայտնաբերելու համար [18,19,37]: Ինչևիցե միջկուրսային ՊԷՇ-ով առաջնորդվող բուժումը չի կարող հանդիսանալ ստանդարտ մոտեցում և պետք է սահմանափակվի կլինիկական հետազոտություններով բացառությամբ այն դեպքերի, երբ անհրաժեշտ է որոշել, թե արդյոք ուժBEACOPP ստացող տարածված շրջանում գտնվող պացիենտները կարիք ունեն ՃԲ [12]: Այնուամենայնիվ, միջանկյալ ՊԷՇ արդյունքներով առաջնորդվող բուժումը չի հանդիսանում ստանդարտ և կարող է կիրառվել միայն կլինիկական փորձարկումների շրջանակում:

Հիվանդության շրջանի վերջնական դասակարգումը պետք է իրականացվի բուժման ավարտից հետո: Պարտադիր անհրաժեշտ է իրականացնել ֆիզիկական քննություն, լաբորատոր հետազոտություններ և կոնտրաստ ՀՇ: Ավելին, հիվանդության շրջանների վերջնական դասակարգման համար համաձայն լիմֆոմայի շրջանների դասակարգման և ռեմիսիայի գնահատման ուղեցույցների՝ անհրաժեշտ է իրականացնել ՊԷՇ հետազոտություն, տվյալ մեթոդի առկայության պարագայում [1,2]:

Կանխատեսում

Ժամանակակից բուժական մոտեցումների շնորհիվ ՀԼ-ով պացիենտների 80-90%-ի մոտ արձանագրվում է մշտական ռեմիսիա և նրանք կարող են համարվել բուժված:

Անահատական բժշկություն

ՀԼ-ի դեպքում որոշակի գենետիկ հատկանիշների վրա հիմնված բուժում գոյություն չունի ի տարբերություն այլ չարորակ հիվանդությունների:

Բուժման ինտենսիվությունը որոշվում է համաձայն կլինիկական շրջանների և կլինիկական ռիսկի գործոնների առկայության կամ բացակայության (ինչպես բնորոշված է շրջանների դասակարգման և ռիսկի գնահատման բաժնում): Ռիսկերի հետ ադապտացված բուժման արդյունքում դիտվում են ՀԼ-ի բուժման հիանալի արդյունքներ անկախ շրջանից և ախտորոշումից: ռիսկային գործոնների առկայության կամ բացակայության: Ռիսկայնությամբ բուժման իրականացումը ՀԼ-ով պացիենտների մոտ արձանագրել է գերազանց արդյունքներ՝ անկախ ախտորոշման փուլից: Ներկայումս մեկնարկել են առաջահայաց հետազոտություններ, որտեղ ուսումնասիրվում են միջկուրսային ՊԷՇ առաջնորդող բուժական մոտեցումները՝ նպատակ ունենալով առանձնացնել ցածր ռիսկի խմբի պացիենտներին, ում մոտ կարող են հաջողությամբ բուժվել ցածր ինտենսիվության ծրագրերով և բարձր ռիսկի խմբի պացիենտներին, որոնց անհրաժեշտ է ստանդարտ կամ առավել ինտենսիվ բուժում: Հետազոտության նպատակն սահմանափակ և միջանկյալ շրջանում գտնվող պացիենտների դեպքում բնորոշել քիմիոթերապիայից հետո ամբողջական մետաբոլիկ ռեմիսիա ունեցող պացիենտների խումբը, ովքեր կարիք չունեն կոնսոլիդացիոն ՃԲ: ՀԼ-ի տարածված շրջանի դեպքում ցույց է տրվել, որ ՃԲ պարտադիր չէ իրականացնել այն պացիենտների մոտ, ովքեր ուժBEACOPP-ից հետո չունեն ՊԷՇ դրական 2.5սմ-ից ավել մնացորդային լիմֆոմա: Տարածված շրջանի վերաբերյալ անցկացվող ընթացիկ հետազոտություններում ուսումնասիրվում է այն հարցը, թե արդյոք հնարավոր է փոփոխել քիմիոթերապիայի ինտենսիվությունը՝ հիմնվելով ՊԷՇ արդյունքների վրա: Ինչիցե այսօր նշված հարցի վերաբերյալ հստակ տվյալներ առայժմ չկան:

Հետագա հսկողություն

Խորհուրդներ

Առաջին կես տարվա ընթացքում անհրաժեշտ է յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ, այնուհետև 4 տարվա ընթացքում յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ, ապա տարին 1 անգամ իրականացնել անամնեզի հավաքագրում, ֆիզիկական քննություն և լաբորատոր հետազոտություններ, այդ թվում արյան ընդհանուր քննություն, ԷՆԱ որոշում և արյան բիոքիմիական քննություն [V, B]

Խորհուրդ է տրվում պարանոցի ճառագայթումից հետո 1-ին, 2-րդ և նվազագույնը 5-րդ տարում հավելյալ կատարել վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի հետազոտում: Երիտասարդ և ինտենսիվ քիմիոթերապիա ստացած պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է պարբերաբար հսկել տեստոստերոնի և էստրոգենների մակարդակը:

Խորհուրդ

Կլինիկական ախտանիշների բացակայության պարագայում հսկողության նպատակով գործիքային հետազոտություններ իրականացնելը ցուցված չէ [IV, B][1,2]

Պացիենտներին անհրաժեշտ է հարցնել հեռավոր տոքսիկ երևույթների՝ սրտի և թոքերի ախտանիշների առկայության մասին: Անհրաժեշտ է պարբերաբար իրականացնել քաղցկեղի սկրինինգային հետազոտություն հաշվի առնելով ՀԼ-ի բուժումից հետո արյունաբանական հիվանդությունների և սոլիդ երկրորդային ուռուցքների առաջացման բարձր վտանգը:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

ՀԼ-ի ախտորոշման և բուժման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Արյունաբանական կենտրոնում և ՀԼ-ի ախտորոշումով և բուժումով զբաղվող այլ բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ
- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ՀԼ-ով պացիենտների համալիր ախտորոշման և բուժման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: ՀԼ-ի ախտորոշումը, առաջին գծի բուժումը, ռեցիտիվի և/կամ ռեֆրակտեր դեպքերի բուժումը, բարդությունների բուժումը և ռեմիսիայի գնահատումը և հետագա հսկողությունը հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակներ:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են ՀԼ բուժման և հետագա հսկողության հետևյալ ինդիկատորներ

- **Ախտորոշման հաստատում իմունահիստաքիմիայով**
- **Կլինիկական շրջանի գնահատում ըստ ուղեցույցի**
- **Բուժական մարտավարության (քիմիոթերապիայի տեսակի և կուրսերի քանակի) ընտրություն ըստ ուղեցույց**

Հայաստանում սույն ուղեցույցի ներդրման հնարավոր խոչընդոտներ են հանդիսանում ՀԼ բուժման համար ահրաժեշտ դեղամիջոցների և որոշ հետազոտական մեթոդների բացակայությունը:

Պահանջվող դեղորայքներ, որոնք գրանցված չէն ՀՀ-ում՝

- **Վինբլաստին, Բռենտուքսիմաբ վեդոտին, Վինկրիստին, Իֆոսֆամիդ, Ուռոմիտոքսան (Մեսնա):**

Պահանջվող, սակայն ՀՀ-ում դեռևս բացակայող հետազոտության մեթոդ՝

- **ՊԷՇ՝ պոզիտրոն էմիսիոն շերտագրում (PET positron emission tomography)**

Հավելված 1.

Ցուցումների որոնման, գնահատման և դասակարգման համակարգ (GRADE)

I	Ապացույց ամենաքիչը մեկ մեծ ՊԲՎՓ-ից, որը ունի լավ մեթոդոլոգիա /սխալի ցածր հնարավորություն/ կամ մետա վերլուծություն կամ լավ հսկվող ՊԲՎՓ՝ առանց հետերոգեն խմբերի
II	Փոքր ՊԲՎՓ կամ մեծ ՊԲՎՓ՝ սպասվող սխալով /ցածր մեթոդոլոգիա/ կամ նման հետազոտությունների մետաանալիզ կամ հետերոգենություն ունեցող հետազոտություն
III	Առաջահայաց կոհորտային հետազոտություն
IV	Հետահայաց կոհորտային հետազոտություն կամ դեպք-կոնտրոլ հետազոտություն
V	Հետազոտություն առանց կոնտրոլ խմբի, դեպքի նկարագրություն, էքսպերտի կարծիք

Երաշխավորման մակարդակ

A	Արդյունավետության ուժեղ ապացույցներ՝ էական կլինիկական օգուտ, խիստ երաշխավորվում է
B	Արդյունավետության ուժեղ կամ չափավոր ապացույցներ, սակայն սահմանափակ կլինիկական օգուտ, հիմնականում երաշխավորում
C	Արդյունավետության անբավարա ապացույցներ կամ օգուտը չի գերակշռում անհաջողության ռիսկը /կողմանկի ազդեցություն, արժեք .../, կամավոր ընտրություն
D	Արդյունավետության դեմ չափավոր ապացույցներ կամ բացասական արդյունք, հիմնականում չի երաշխավորվում
E	Խիստ հակացուցումներ

Գրականություն

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma—the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; in press.
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. The role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the ICML Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; in press.
3. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4508–4514.
4. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495–3502.
5. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–1927.
6. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–652.
7. Specht L, Yahalom J, Illidge T et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 854–862.
8. Raemaekers JM, André MP, Federico M et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1188–1194.
9. Radford J, Barrington S, Counsell N et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 547.
10. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 907–913.
11. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 2390–2391.

12. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–1799.
13. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 805–811.
14. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203–212.
15. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): first results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2012; 30: 8002.
16. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943–952.
17. Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; 16: 124–131.
18. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–59.
19. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746–3752.
20. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051–1054.
21. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
22. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the

- prospective multicenter H96 trial by the GELA/ SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5980–5987.
23. Josting A, Rudolph C, Reiser M et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/ cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628–1635.
24. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35–41.
25. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97: 616–623.
26. Sieniawski M, Franklin J, Nogová L et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2000–2005.
27. Josting A, Nogová L, Franklin J et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1522–1529.
28. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183–2189.
29. Sureda A, Canals C, Arranz R et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310–317.
30. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18:2615–2619.
31. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr, Perales MA et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 456–460.
32. Nogová L, Reineke T, Eich HT et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocytetpredominant Hodgkin's

lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683–1687.

33. Nogová L, Reineke T, Brillant C et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 434–439.

34. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010; 116: 631–639.

35. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 793–799.

36. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocytopredominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–111.

37. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: 4934–4937.

38. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

Պատասխանատու համակարգող՝

Սմբատ Դադբաշյան, բ.գ.դ., պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ՝

- Մելիքսեթյան Կ.Հ., արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի ղեկավար

- Մելիք-Անդրեասյան Մ. Գ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի ղեկավար
- Վարդանյան Գ. Ա., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի և Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության և փոխներարկաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր
- Պետրոսյան Է.Խ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի և Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության և փոխներարկաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր