

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛІМФОМА ХОДЖКІНА

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	6
Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up	7
Епідеміологія	7
Діагностика	7
Стадіювання та оцінка ризиків.....	7
Лікування класичної лімфоми Ходжкіна	10
Лікування НЛХЛП.....	26
Лікування кЛХ у дорослих у віці від 60 років.....	29
Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживання.....	35
Методологія	36
Список літератури	37

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Каднікова Тетяна Вікторівна	завідувач відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Карнабеда Оксана Андріївна	доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (за згодою);
Кучкова Ольга Юріївна	завідувач гематологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою);
Любарець Тетяна Федорівна	професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Матюшенко Інна Юріївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопациєнтів України» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Перехрестенко Тетяна Петрівна	професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою);
Рудакова Лариса Іванівна	керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою);
Селезньов Олексій Олександрович	провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана начальник відділу стандартизації медичної допомоги
Іванівна Державного підприємства «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови
робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Клименко Сергій керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та
Вікторович трансплантації кісткового мозку, клінічної лікарні «Феофанія»
Державного Управління Справами, завідувач кафедри клінічної
лабораторної діагностики НУОЗУ імені П.Л. Шупика;

Дягіль Ірина завідувач відділення радіаційної онкогематології та
Сергіївна трансплантації стовбурових клітин Державної установи
«Науковий центр радіаційної медицини Національної академії
медичних наук України».

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

АТСК - аутологічна трансплантація стовбурових клітин
 ВГВ — вірус гепатиту В
 ВГС — вірус гепатиту С
 ВІЛ — вірус імунодефіциту людини
 ВБП — виживаність без прогресування
 ВДХТ — високодозова хіміотерапія
 ЕКГ — електрокардіографія
 ЗВ — загальна виживаність
 КН – клінічна настанова
 КТ — комп'ютерна томографія
 ЛХ — лімфома Ходжкіна
 кЛХ — класична лімфома Ходжкіна
 КС — клінічна стадія
 НЛХЛП — нодулярна лімфома Ходжкіна з лімфоїдним переважанням
 ПЕТ — позитронно-емісійна томографія
 ЛП — переважання лімфоцитів
 ПТ —променева терапія
 ПТЗЗ — променева терапія залучених зон
 ПТЗП — променева терапія залучених полів
 ПТЗВ — променева терапія залучених вузлів
 ТТГ — тиреотропний гормон
 ХТ — хіміотерапія
 ХРШ—клітин - клітин Ходжкіна та Рід-Штернберга
 ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів
 АВВД — доксорубіцин/ блеоміцин/ вінбластин/ дакарбазин
 АВД — доксорубіцин/вінбластин/дакарбазин
 ВЕАСОРРesc — блеоміцин/ етопозид/ доксорубіцин/ циклофосфамід/
 вінкрестин/ прокарбазин/ преднізолон у зростаючій дозі
 DНАР — (дексаметазон/ високодозовий цитарабін/ цисплатин)
 ІGEV— (іфосфамід/ гемцитабін/ вінорельбін)
 ІCE— (іфосфамід/ карбоплатин/ етопозид)
 EORTC — Європейська організація дослідження і лікування раку
 FTF — показник виживаності, вільної від невдач лікування
 GHSG — Німецька група дослідження лімфоми Ходжкіна
 G-CSF — гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор;
 LYSA — Асоціація дослідження лімфоми
 FIL — Італійська група з дослідження лімфоми (Fondazione Italiana Linfomi)
 в/в —внутрішньовенно
 п/о — перорально;
 п/ш — підшкірно

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

*Дана клінічна настанова (КН) розроблена на основі клінічної настанови **Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, 2018** відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).*

*Для синтезу поточної версії КН використані дані з клінічної настанови **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October22, 2024.***

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up

Епідеміологія

Частота виникнення лімфоми Ходжкіна (ЛХ) в Європейському союзі становить 2,3 випадки, а смертність — 0,4 випадка на 100 000 населення на рік. Найчастіше хворіють молоді люди у віці від 20 до 40 років. Дещо частіше ЛХ діагностують у чоловіків, ніж у жінок. Гістологічно варіант класичної ЛХ (кЛХ) зустрічається майже в 95% випадків. Нодулярна лімфома Ходжкіна з лімфоїдним переважанням (НЛХЛП) зустрічається лише у 5% випадків.

Коментар робочої групи: В Україні захворюваність на ЛХ складає 2,2 на 100 тис населення, смертність – 0,4 випадків на 100 тис населення (згідно даних Національного Канцер реєстру, 2022).

Діагностика

Морфологічний діагноз встановлюють відповідно до критеріїв класифікації ВООЗ на підставі результатів ексцизійної біопсії лімфатичного вузла або біопсії достатньо великого зразка, отриманого хірургічним шляхом, для забезпечення надання достатньої кількості матеріалу, необхідного для приготування як свіжозаморожених зразків, так і фіксованих у формаліні. Для встановлення діагнозу кЛХ необхідною є наявність клітин Ходжкіна та Рід-Штернберга (ХРШ-клітин), в той час як для встановлення діагнозу НЛХЛП необхідне виявлення переважання лімфоцитів (LP, ЛП). Імунофенотип злоякісних клітин при кЛХ і НЛХЛП істотно відрізняється. При кЛХ клітини ХРШ експресують CD30 і CD15, іноді CD20, не експресують CD45, в той час як ЛП-клітини характеризуються експресією CD20 і CD45, при цьому рідко експресують CD15 і CD30.

Стадіювання та оцінка ризиків

Алгоритм діагностики наведений в Таблиці 1. Для діагностики необхідно отримати наступні відомості: медичний анамнез, включаючи В-симптоми (підвищення температури тіла, нічна пітливість, безпричинна втрата ваги більш ніж на 10% протягом 6 місяців), інші симптоми захворювання, такі як втомлюваність, свербіж, біль, індукована алкоголем, а також результати фізикального огляду¹.

Рентгенографія грудної клітки та комп'ютерна томографія (КТ) шиї, судин та черевної порожнини з контрастуванням є обов'язковими. Крім того, за можливості, слід провести позитронну емісійну томографію (ПЕТ) всього тіла відповідно до рекомендацій щодо стадіювання та оцінки відповіді лімфоми^{1,2}.

Враховуючи високу чутливість ПЕТ-КТ при ураженні кісткового мозку,

можна не проводити біопсію КМ пацієнтам, що пройшли оцінку ПЕТ-КТ [III, B]¹⁻³. Однак, за відсутності доступу до ПЕТ-КТ, слід виконати біопсію КМ.

Обов'язковими лабораторними методами діагностики є розгорнутий аналіз крові, визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), біохімічний аналіз крові, включаючи визначення рівня С-реактивного білка (СРБ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), печінкових ферментів та альбуміну. Обов'язковим є скринінг на наявність вірусного гепатиту В (ВГВ), С (ВГС) і вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [II–III, A].

Стадіювання здійснюється відповідно до критеріїв класифікації Анн-Арбор з урахуванням клінічних факторів ризику. Після завершення стадіювання пацієнтів розподіляють на три групи: рання стадія, проміжна стадія чи поширена стадія [II–III, A]. У Таблиці 2 наведені визначення ранньої, проміжної та поширеної стадій, описані в керівництвах Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC)/Асоціації дослідження лімфоми (LYSA) та Німецької групи дослідження лімфоми Ходжкіна (GHSG).

Щоб виявити пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку гострих і пізніх ускладнень лікування, та мають отримати вихідні значення для майбутніх порівнянь, на початку лікування необхідно виконати дослідження функції серця та легень.

Таблиця 1. Алгоритм діагностики при ЛХ

Діагностика	Біопсія лімфатичного вузла (або біопсія іншого органу з можливим ураженням)
Стадіювання та стратифікація ризиків	Медичний анамнез та фізикальне обстеження Рентгенографія грудної клітки КТ шиї, судин та черевної порожнини з контрастуванням ПЕТ Розгорнутий аналіз крові та біохімічний аналіз крові, ШОЕ Скринінг на ВГВ, ВГС, ВІЛ
Обстеження перед початком лікування	ЕКГ Ехокардіографія Аналіз легеневої функції Консультація з приводу репродуктивної функції (у молодих пацієнтів та пацієнок репродуктивного віку) Тест на вагітність в сироватці (у пацієнок репродуктивного віку) Консультація отоларинголога, включаючи фібрларингоскопію (якщо при початковому стадіюванні доступ до ПЕТ-КТ відсутній)

Скорочення: КТ — комп'ютерна томографія, ЕКГ — електрокардіографія, ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів; ВГВ — вірус гепатиту В, ВГС — вірус гепатиту С, ВІЛ — вірус імунодефіциту людини, ЛХ — лімфома Ходжкіна, ПЕТ — позитронно-емісійна томографія.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови застосування ПЕТ-КТ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання, і є опціональною процедурою.

Таблиця 2. Визначення груп ризику ЛХ відповідно до критеріїв EORTC/LYSA та GHSG

	EORTC/LYSA	GHSG
Група лікування		
Ранні стадії	КС I-II без факторів ризику (наддіафрагмальне ураження)	КС I-II без факторів ризику
Проміжні стадії	КС I-II ≥ 1 фактор ризику (наддіафрагмальне ураження)	КС I, КС ІІА ≥ 1 фактор ризику КС ІІВ з факторами ризику С та/або D, але не А/В
Поширені стадії	КС III–IV	КС ІІВ з факторами ризику А та/або В КС III/IV
Фактори ризику		
	А: Велика пухлина середостіння ^а В: Вік від 50 років С: Підвищення ШОЕ ^б D: ≥ 4 зон лімфовузлів ^в	А: Велика пухлина середостіння ^а В: Екстранодальне ураження С: Підвищення ШОЕ ^б D: ≥ 3 зон лімфовузлів ^в

^а Велика пухлина середостіння: відношення середостіння/грудна клітка $\geq 0,35$ (EORTC/LYSA); пухлина середостіння більша за одну третину максимальної ширини грудної клітки (GHSG).

^б Підвищення ШОЕ: >50 мм/год без В-симптомів, >30 мм/год з В-симптомами (В-симптоми: підвищення температури тіла, нічна пітливість, незрозуміла втрата ваги більш ніж на 10% протягом 6 місяців).

^в Зони лімфовузлів: ураження ≥ 4 з 5 наддіафрагмальних зон лімфовузлів (EORTC/LYSA); ураження ≥ 3 з 11 зон лімфовузлів по обидва боки діафрагми (GHSG).

КС — клінічна стадія, EORTC — Європейська організація дослідження і лікування раку, ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів, GHSG — Німецька група дослідження лімфоми Ходжкіна, LYSA — Асоціація дослідження лімфоми.

Оскільки хіміотерапія (ХТ) та черевна променева терапія (ПТ) можуть спричинити постійне безпліддя, перед початком лікування пацієнтам репродуктивного віку, слід запропонувати консультацію з приводу

репродуктивної функції та зважити можливість збору яйцеклітин або кріоконсервації сперми чи тканин яєчників.

Лікування класичної лімфони Ходжкіна

Ранні стадії захворювання (Рис. 1)

Застосування комбінованих схем лікування, що включають короткі курси ХТ з подальшою ПТ, є більш ефективним у контролі пухлини в порівнянні з застосуванням тільки ПТ [I, A]^{4,5}.

Наразі, стандартом лікування ЛХ на ранній стадії є два або три курси за схемою ABVD (доксорубіцин/ блеоміцин/ вінбластин/ дакарбазин) (Таблиця 3) з подальшою ПТ в режимі традиційного фракціонування. У великому багатоцентровому дослідженні, в якому пацієнти були рандомізовані для отримання двох або чотирьох циклів ABVD з наступною ПТ залучених зон (ПТЗЗ) в дозі 20 або 30 Гр, в усіх групах пацієнтів спостерігались схожі показники виживаності, вільної від невдач лікування (FFTF) та загальної виживаності (ЗВ). Таким чином, для лікування ЛХ на ранній стадії достатньо застосування менш токсичної схеми, що включає два курси ABVD + ПТЗЗ в дозі 20 Гр [I, A]⁶. У рандомізованому дослідженні, в якому порівнювали застосування ПТЗЗ у дозах 20 або 36 Гр у пацієнтів, які досягли повної ремісії після шести циклів ХТ за застарілим протоколом, схемою епірубіцин/ блеоміцин/ вінбластин/ преднізон (EBVP), також спостерігались співставні результати лікування. Тим не менше, у даній клінічній настанові Міжнародна група з радіаційної онкології лімфом (ILROG) на ранній стадії захворювання після ХТ рекомендувала застосовувати променеву терапію залучених зон (ПТЗЗ). Хоча ПТЗЗ рандомно не порівнювали з ПТЗЗ в проспективному дослідженні, існує достатньо доказів належного контролю захворювання при зменшенні полів опромінення⁸.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою преднізон зареєстрований в Україні лише у лікарській формі для ректального застосування.

Питання щодо того, чи можна уникнути призначення ПТ у пацієнтів з повною метаболічною відповіддю за результатами проміжної ПЕТ, наразі є предметом жвавих дискусій. Протягом останніх років були проведені кілька рандомізованих досліджень, метою яких було вивчення цього питання. Наявні дані послідовно демонструють перевагу у виживаності без прогресування (ВБП) для пацієнтів, які отримували комбіновані схеми лікування та мали негативні результати проміжної ПЕТ (показник за шкалою Дювіль ≤ 2 у дослідженнях RAPID та H10). Отже, група пацієнтів, яку можна безпечно лікувати із застосуванням лише ХТ, поки не визначена [I, A]^{9,10}. Однак, оскільки пацієнти, які отримують ХТ окремо, все ще мають хороший загальний прогноз, такий підхід може бути запропонований певним пацієнтам

у разі, коли вважається, що ризик пізнього призначення ПТ переважає короткострокову користь щодо покращення контролю над захворюванням. Інтенсифікація лікування на ранніх стадіях покращує прогноз для пацієнтів з позитивними результатами проміжної ПЕТ (показник за шкалою Дювіль ≥ 3 у дослідженні H10).

Коментар робочої групи:

На даний час ПЕТ- негативними результатами вважається оцінка за шкалою Дювіль 1-3, ПЕТ- позитивними – Дювіль 4 та 5.

Рестадіювання за допомогою ПЕТ-КТ після 2 курсів можливо тільки при наявності базового обстеження ПЕТ-КТ.

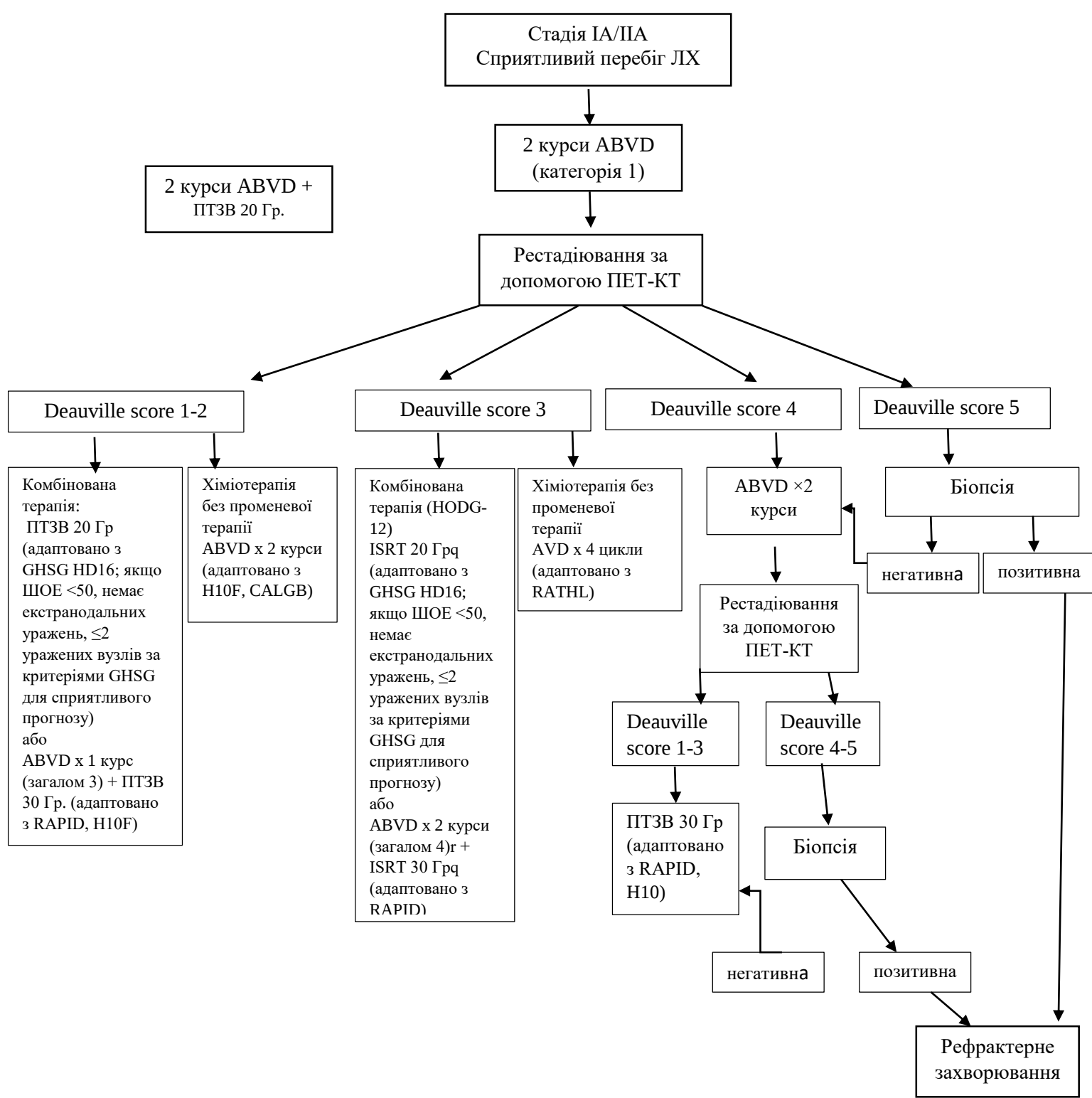


Рис.1. Алгоритм лікування вперше виявленої ЛХ на ранній стадії у пацієнтів у віці до 60 років.

^a За виключенням НЛХЛП на стадії ІА без факторів ризику (лікування ПТЗМ окремо).

ABVD — доксорубіцин/ блеоміцин/ вінбластин/ дакарбазин; BEACOPPesc — блеоміцин/ етопозид/ доксорубіцин/ циклофосфамід/ вінкрестин/ прокарбазин/ преднізолон у зростаючій дозі; КТ — комп'ютерна томографія; EORTC — Європейська організація з дослідження та лікування раку; FIL — Італійська група з дослідження лімфоми (Fondazione Italiana Linfomi); GHSG — Німецька група дослідження лімфоми Ходжкіна; ЛХ — лімфома Ходжкіна; ПТЗМ — променева терапія залучених місць; LYSA — Асоціація дослідження лімфоми; НЛХЛП — нодулярна лімфома Ходжкіна з лімфоїдним переважанням; ПЕТ — позитронно-емісійна томографія.

Коментар робочої групи: На рисунку представлена одна схема лікування без контролю за допомогою проміжної ПЕТ (наведено з рекомендацій ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, 2018), та одна схема лікування з контролем за допомогою ПЕТ, ((наведено алгоритм з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024.).

Таблиця 3. Схема ABVD

	Доза (мг/м ₂)	Спосіб застосування	Дні
Доксорубіцин	25	в/в	1 + 15
Блеоміцин	10	в/в	1 + 15
Вінбластин	6	в/в	1 + 15
Дакарбазин	375	в/в	1 + 15
Повторний цикл: 29-й день. ABVD — доксорубіцин/блеоміцин/вінбластин/дакарбазин; в/в — внутрішньовенно.			

Схема AVD

	Доза (мг/м ₂)	Спосіб застосування	Дні
Доксорубіцин	25	в/в	1 + 15
Вінбластин	6	в/в	1 + 15
Дакарбазин	375	в/в	1 + 15
Повторний цикл: 29-й день. ABVD — доксорубіцин/блеоміцин/вінбластин/дакарбазин; в/в — внутрішньовенно.			

Велике рандомізоване дослідження, в якому взяли участь пацієнти з ЛХ на ранній та проміжній стадії, виявило значне зниження частоти рецидиву у таких пацієнтів з позитивними результатами проміжної ПЕТ після двох циклів ABVD, які завершувалися ХТ, що включала два цикли за схемою BEACOPPescalated (блеоміцин/ етопозид/ доксорубіцин/ циклофосфамід/ вінкрестин/ прокарбазин/ преднізолон в ескальованих дозах) (Таблиця 4) замість одного (на ранній стадії) чи двох (на проміжній стадії) додаткових циклів ABVD перед проведенням ПТ на залучені вузли (ПТЗВ)¹⁰. Однак дослідження не було достатньо потужним, щоб окремо проаналізувати пацієнтів із захворюванням на ранній та проміжній стадії. Пацієнтам з позитивними результатами проміжної ПЕТ після двох циклів ABVD перед ПТЗМ слід призначити два цикли за схемою BEACOPPescalated [I, A].

Таблиця 4. Схема BEACOPPescalated

	Доза (мг/м ²)	Спосіб застосування	Дні
Блеоміцин	10	в/в	8
Етопозид	200	в/в	1-3
Доксорубіцин	35	в/в	1
Циклофосфамід	1250	в/в	1
Вінкрестин	1,4 ^a	в/в	8
Прокарбазин	100	п/о	1-7
Преднізон	40	п/о	1-14
G-CSF		п/ш	3 8-го дня

^a Максимальна абсолютна доза вінкрестину становить 2 мг.

Повторний цикл: 22-й день.

BEACOPPescalated — блеоміцин/ етопозид/ доксорубіцин/ циклофосфамід/ вінкрестин/ прокарбазин/ преднізолон у зростаючій дозі; G-CSF — гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; в/в — внутрішньовенно; п/о — перорально; п/ш — підшкірно.

Проміжна стадія захворювання (Рис. 2)

Стандартом лікування пацієнтів з проміжною стадією ЛХ є комбінована терапія.

Стандартом лікування ЛХ на проміжній стадії є чотири цикли ABVD з подальшою ПТ в режимі традиційного фракціонування в дозі 30 Гр [I, A]⁵. У пацієнтів у віці до 60 років, які є кандидатами для більш інтенсивного лікування, цей стандарт оскаржується протоколом, що складається з двох циклів BEACOPPescalated з наступним застосуванням двох циклів ABVD та ПТ в дозі 30 Гр. Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 43 місяці, спостерігалось покращення FFTF порівняно з чотирма циклами ABVD з наступною ПТ. Збільшення ЗВ не було відзначене [I, B–C]¹¹.

Хоча результати рандомізованого дослідження, що порівнювало б різні

методики ПТ, наразі відсутні, на проміжній стадії керівництво ILROG рекомендує використовувати ПТЗЗ замість ПТЗП після ХТ⁸.

Питання щодо необхідності проведення ПТ у пацієнтів із проміжними стадіями, які за даними проміжної ПЕТ продемонстрували повну метаболічну відповідь, залишається без відповіді. У великому рандомізованому дослідженні ефективність ХТ окремо у порівнянні з комбінованими схемами лікування у пацієнтів з негативними результатами проміжної ПЕТ КТ була співставна (показник за шкалою Дювіль ≤ 2 у дослідженні H10) [I, A]¹⁰. Однак, оскільки пацієнти, які отримують ХТ, все ще мають хороший загальний прогноз, такий підхід може бути запропонований певним пацієнтам у разі, коли вважається, що ризик від пізнього призначення ПТ переважає короткострокову користь щодо покращення контролю над захворюванням. Інтенсифікація лікування на ранніх стадіях покращує прогноз для пацієнтів з позитивними результатами проміжної ПЕТ КТ (показник за шкалою Дювіль ≥ 3 у дослідженні H10). Рандомізоване дослідження, в якому взяли участь пацієнти з ЛХ з ранніми та проміжними стадіями, виявило значне зниження частоти рецидиву у таких пацієнтів із позитивними результатами проміжного ПЕТ КТ після двох циклів ABVD. Ці пацієнти отримали надалі два цикли ПХТ за схемою BEACOPPescalated замість одного (на ранній стадії) чи двох (на проміжній стадії) додаткових циклів ABVD РТЗВ¹⁰. Пацієнтам з позитивним результатом проміжного ПЕТ після двох циклів ABVD до призначення ПТЗЗ слід призначити два цикли ПХТ за схемою BEACOPPescalated [I, A].

Через значну токсичність, спричинену блеоміцином, що спостерігається у осіб літнього віку, які отримують більше двох циклів ABVD, у пацієнтів у віці від 60 років застосування блеоміцину слід припинити після другого циклу ХТ [III, B–C]¹².

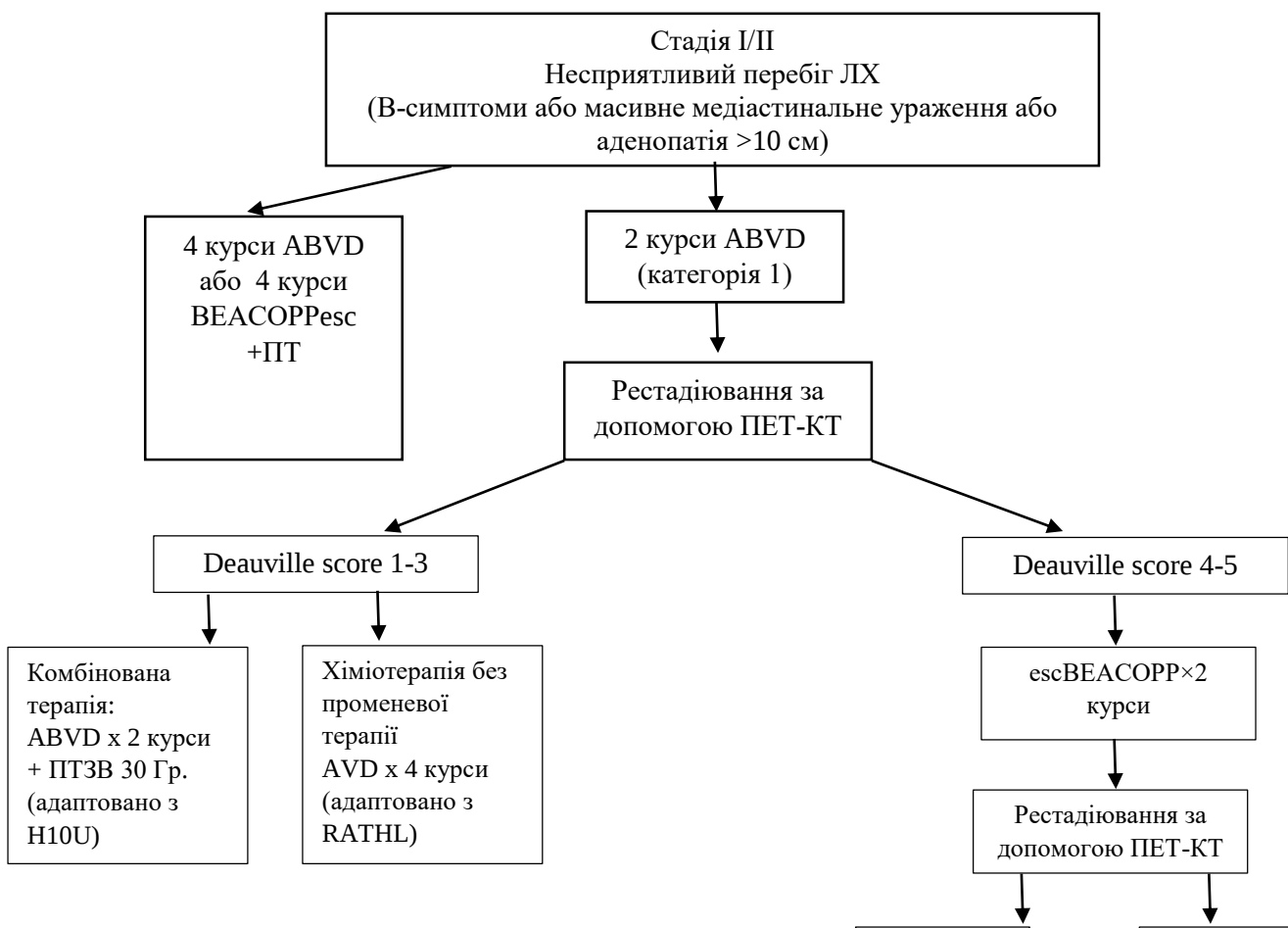


Рис. 2. Алгоритм лікування вперше виявленої ЛХ на проміжній стадії у пацієнтів у віці до 60 років

ABVD — доксорубіцин/ блеоміцин/ вінбластин/ дакарбазин; BEACOPPescalated — блеоміцин/ етопозид/ доксорубіцин/ циклофосфамід/ вінкрестин/ прокарбазин/ преднізолон у зростаючій дозі; КТ — комп'ютерна томографія; EORTC — Європейська організація з дослідження та лікування раку; FIL — Італійська група з дослідження лімфоми (Fondazione Italiana Linfomi); GHSG — Німецька група дослідження лімфоми Ходжкіна; ЛХ — лімфома Ходжкіна; ПТЗМ — променева терапія залучених місць; LYSA — Асоціація дослідження лімфоми; ПЕТ — позитронно-емісійна томографія.

Коментар робочої групи: На рисунку описана одна схема лікування без контролю за допомогою проміжної ПЕТ, На рисунку представлена одна схема лікування без контролю за допомогою проміжної ПЕТ (наведено з рекомендацій ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, 2018), та одна схема лікування з контролем за допомогою ПЕТ, ((наведено алгоритм з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024.).

Рестадіювання за допомогою ПЕТ-КТ після 2 курсів можливо тільки при наявності базового обстеження ПЕТ-КТ.

Поширені стадії захворювання (Рис. 3)

Стандартом лікування пацієнтів з ЛХ з поширеними стадіями є ХТ. Додаткове застосування ПТ обмежене і рекомендується лише для пацієнтів із залишковою пухлинною масою після завершення ХТ.

Варіантами лікування для пацієнтів у віці до 60 років є як призначення ПХТ за схемою ABVD (шість циклів), так і BEACOPPescalated (4-6 циклів). За необхідності можна призначити локальну ПТ [I, A]^{13,14}. У разі отримання негативних результатів проміжної ПЕТ КТ (показник за шкалою Дювіль ≥ 3 у дослідженні RATHL) після двох циклів ХТ слід розглянути можливість призначення схеми ABVD з виключенням блеоміцину (тобто, схеми AVD — доксорубіцин/вінбластин/дакарбазин) кількістю 3-6 циклів, зокрема, пацієнтам літнього віку, які мають ризик розвитку легеневої токсичності, хоча рандомізоване багатоцентрове дослідження не продемонструвало різницю у ВБП $>5\%$ через 3 роки [I, A]¹⁵. Питання щодо того, чи можна без ризиків уникнути консолідувочої ПТ у пацієнтів, які мають негативні результати ПЕТ після двох циклів ABVD або по завершенню ХТ, залишається без остаточної відповіді. Рандомізовані дослідження, які б оцінювали роль ранньої інтенсифікації лікування у пацієнтів із поширеними стадіями захворювання, які мають позитивні результати проміжного ПЕТ після двох циклів ABVD, не проводились. Однак в декількох нерандомізованих дослідженнях було показано, що пацієнти з ЛХ з поширеними стадіями, які мали позитивні результати проміжної ПЕТ КТ (показник за шкалою Дювіль ≥ 4 у дослідженнях RATHL та SWOG S0816 та ≥ 3 у дослідженні HD0801), мають кращий прогноз після переходу з ABVD на протоколи більш інтенсивного лікування, ніж після продовження лікування за схемою ABVD [II, B]¹⁵⁻¹⁷. Недавнє рандомізоване дослідження продемонструвало підвищення ВБП після шести циклів

брентуксимабу ведотину в поєднанні зі схемою AVD (A-AVD) у порівнянні зі стандартною схемою ABVD. Однак застосування схеми A-AVD асоціювалось із збільшенням частоти виникнення нейропатії та гематологічної токсичності. Таким чином, щоб зробити остаточні висновки щодо ефективності та безпеки схеми лікування A-AVD, необхідний довший період спостереження [I–II, C]¹⁸.

У пацієнтів, які отримують лікування за схемою BEACORPescalated, можна безпечно скоротити тривалість лікування до лише чотирьох циклів у разі отримання негативних результатів проміжного ПЕТ КТ (показник за шкалою Дювіль ≤ 2 у дослідженні HD18) порівняно із шістьма циклами для пацієнтів з позитивними результатами ПЕТ КТ [I, A]¹⁹. Крім того, ПТ може бути обмежена для пацієнтів з позитивними результатами ПЕТ КТ (показник за шкалою Дювіль ≥ 3 у дослідженні HD15 та у більшій частині дослідження HD18 та 4 у частині дослідження HD18), із залишковою лімфомою розміром $\geq 2,5$ см після чотирьох і шести циклів BEACORPescalated відповідно [I, A]^{14,19}. У кількох дослідженнях, що рандомно порівнювали ефективність схеми ABVD і BEACORPescalated, було відзначено кращий контроль над пухлиною та незначне покращення ЗВ при використанні схеми BEACORPescalated^{20,21}.

Мета-аналіз, що включав 9 993 пацієнтів, продемонстрував значне покращення ЗВ при застосуванні схеми BEACORPescalated в порівнянні зі схемою ABVD. Через 5 років перевага в виживаності дорівнювала 10% [I, A]²². Однак, з огляду на більш виражену гостру токсичність схеми BEACORPescalated необхідно проводити належний контроль і підтримуючу терапію при застосуванні даної схеми. Схему BEACORPescalated не слід призначати пацієнтам у віці старше 60 років через більш високий ризик смертності, пов'язаної з лікуванням, яка спостерігалась в даній віковій групі [II, A]¹⁷ [II, A]²³. Отже, для пацієнтів літнього віку з ЛХ, які є кандидатами для отримання поліхіміотерапії, стандартом лікування є схема ABVD. Через значну токсичність, спричинену блеоміцином, що спостерігається у осіб літнього віку, які отримують більше двох циклів ABVD, у даній віковій групі застосування блеоміцину слід припинити після другого циклу ХТ [III, B–C]¹².

Коментар робочої групи: Рекомендації з лікування ЛХ на поширених стадіях з використанням новітніх схем: комбінація брентуксимибу ведотин з поліхіміотерапією додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines Version 4.2024 — October 22, 2024

BV-AVD став ще одним переважним варіантом лікування на основі результатів дослідження III фази ECHELON-1.^{111–113} Початкові результати показали перевагу BV-AVD за ВБП порівняно з ABVD у першій лінії лікування пацієнтів зі III–IV стадіями. У цьому дослідженні пацієнтів із вперше діагностованою III або IV стадією рандомізували на ABVD (n = 670) або BV-AVD (n = 664). Пацієнти отримували 6 циклів хіміотерапії без корекції лікування на основі проміжного оцінювання.

Дані 5-річного спостереження підтвердили переваги BV-AVD за ВБП у всіх підгрупах незалежно від стадії, віку та IPS. Хоча частота легеневої

токсичності була нижчою в групі BV-AVD через виключення блеоміцину, спостерігалася вища частота периферичної нейропатії (19% проти 9%) та фебрильної нейтропенії (19% проти 11% у пацієнтів з групи ABVD), що вимагало використання факторів росту.

Більше того, рівень легеневої токсичності в контрольній групі не відображає сучасного підходу до лікування, оскільки блеоміцин може бути виключений у більшості пацієнтів після перших двох циклів.

Більш нещодавній проміжний аналіз показав значну перевагу у виживаності (ЗВ) для BV-AVD порівняно з ABVD ([HR], 0,59; $P = 0,009$).¹¹³ Оцінена 6-річна ЗВ становила 93,9% у групі BV-AVD проти 89,4% у групі ABVD. Постійне покращення 6-річної ЗВ спостерігалася як у пацієнтів із позитивними ПЕТ-КТ після двох циклів лікування (95% проти 77%; HR 0,16), так і в пацієнтів із негативними ПЕТ-КТ (94,9% проти 90,6%; HR 0,54).

У попередньо визначених підгрупах більш сприятливі оцінки ефективності BV-AVD порівняно з ABVD спостерігалися у пацієнтів із IV стадією захворювання, пацієнтів молодше 60 років (порівняно із пацієнтами ≥ 60 років) та у пацієнтів із ППС ≥ 4 (порівняно із ППС 0–1). Відповідно до попередніх звітів, оцінки 6-річної виживаності без прогресування (ВБП) на користь BV-AVD порівняно з ABVD становили 82,3% та 74,5% відповідно (HR 0,68). Постійна перевага BV-AVD за 6-річною ВБП спостерігалася у різних підгрупах, включно з пацієнтами зі стадіями III або IV та з негативними чи позитивними ПЕТ-КТ після двох циклів лікування.

У більшій кількості пацієнтів спостерігалася триваюча периферична нейропатія у групі BV-AVD (18,9% проти 9,0% у групі ABVD), хоча в обох групах відзначалося покращення (повне зникнення або зменшення симптомів: 85,6% у групі BV-AVD проти 87,1% у групі ABVD). Додаткова терапія застосовувалася рідше у групі BV-AVD порівняно з ABVD, включаючи аутологічну та аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) та імунотерапію, хоча частота подальшого використання променевої терапії була схожою в обох групах. Пропорція смертей від другого раку була вищою у групі ABVD порівняно з BV-AVD (4,9% проти 3,5%).

Поточне міжнародне дослідження фази III GHSG HD21 спрямоване на мінімізацію лікувальної токсичності для дорослих пацієнтів віком до 60 років із поширеною стадією ЛХ шляхом вивчення модифікованої схеми escBEACOPP, відомої як BrECADD (BV, етопозид, циклофосфамід, доксорубіцин, дакарбазин, дексаметазон), що виключає блеоміцин і прокарбазин.¹¹⁴ 1500 пацієнтів були рандомізовані на отримання ПЕТ-адаптованого лікування 4–6 циклами BrECADD або escBEACOPP.

Попередні дані показали, що за медіани спостереження 40 місяців 3-річна ВБП була вищою у групі BrECADD (94,9%) порівняно з BEACOPP (92,3%), тоді як 3-річна ЗВ була 98,5% у обох групах.

Дані III фази ще не опубліковані, однак дані щодо BrECADD були опубліковані з попередніх результатів дослідження II фази, що порівнювало 6 циклів

BrECADD із BrECAPP (BV, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, прокарбазин, преднізолон).

За медіани спостереження 17 місяців 46 із 52 пацієнтів у групі BrECADD (88%) досягли повної відповіді (CR). Найпоширенішими побічними ефектами (AE) 3–4 ступеня у цій когорті були гематологічні. У 4% пацієнтів спостерігалися органні ураження 3–4 ступеня, а у 35% була периферична нейропатія 1–2 ступеня.

Рандомізоване дослідження II фази SWOG S1826 порівнювало безпеку й ефективність 6 циклів N-AVD (ніволумаб, доксорубіцин, вінбластин, дакарбазин) із BV-AVD у пацієнтів віком ≥ 12 років ($n = 976$; медіанний вік 27 років [діапазон 12–83 роки]) з ЛХ III–IV стадіями.¹¹⁶

Дані другого проміжного аналізу показали перевагу N-AVD за 1-річною ВБП (94%) порівняно з BV-AVD (86%) ($P = 0,0005$). У групі BV-AVD було зафіксовано 7 смертей через побічні ефекти порівняно з 3 у групі N-AVD.

У групі N-AVD частіше спостерігалися гематологічні побічні ефекти ≥ 3 ступеня (48,4% проти 30,5%), хоча частота фебрильних нейтропеній була подібною. Використання факторів росту було опціональним у цьому дослідженні. Сенсорна та моторна периферична нейропатія були менш поширеними у групі N-AVD (28,1%/4% проти 54,4%/6,8%).

Частота пневмоніту та коліту була подібною між групами, тоді як гіпо- та гіпертиреоз частіше зустрічалися у групі N-AVD (7%/3% проти $<1\%$). Для остаточного аналізу необхідне більш тривале спостереження та дані щодо загальної виживаності (ЗВ).

Таблиця 5. Схема A+AVD

	Доза (мг/м ²)	Спосіб застосування	Дні
Доксорубіцин	25	в/в	1 + 15
Блеоміцин	10	в/в	1 + 15
Брентуксимаб ведотин	1,2 мг/кг	в/в	1 + 15
Дакарбазин	375	в/в	1 + 15

Повторний цикл: 29-й день.

ABVD — доксорубіцин/блеоміцин/вінбластин/дакарбазин; в/в — внутрішньовенно.

Таблиця 6. Схема BrECADD

	Доза	Спосіб застосування	Дні
Брентуксимаб ведотин	1,8 мг/кг	в/в	1
Етопозид	150 мг/м ²	в/в	1-3
Доксорубіцин	40 мг/м ²	в/в	1
Циклофосфамід	1250 мг/м ²	в/в	1
Дакарбазин	250 мг/м ²	в/в	2-3

Дексаметазон	40 мг	п/о	1-4
G-CSF		п/ш	3 8-го дня

а

Повторний цикл: 22-й день.

—брентуксимаб ведотин/етопозид/ доксорубіцин/ циклофосфамід/ дакарбазин/ дексаметазон; G-CSF — гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; в/в — внутрішньовенно; п/о — перорально; п/ш — підшкірно.

Коментар робочої групи: Рекомендації з лікування ЛХ на поширених стадіях з використанням новітніх схем: комбінація брентуксамибу ведотин з поліхіміотерапією додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines Version 4.2024 — October 22, 2024.

BV-AVD спочатку призначається на 6 курсів із подальшим рестадіюванням за допомогою FDG-PET/КТ. Якщо FDG-ПЕТ/КТ проводиться до завершення 6 курсів, пацієнтам із Deauville score 5 рекомендована біопсія. Терапія має бути переоцінена для позитивних біопсій. Після завершення терапії пацієнти з Deauville score 1–3 мають перебувати під наглядом щодо рецидиву/пізніх ефектів (див. Рекомендації після завершення лікування). ПТЗЗ для початкових масивних або FDG-ПЕТ-позитивних ділянок може бути розглянуто для пацієнтів із Deauville score 4–5. Альтернативно, для пацієнтів із Deauville score 5 може бути проведена біопсія, і якщо вона позитивна, слід розглянути альтернативну терапію для рефрактерного захворювання.

Необхідно підкреслити, що дизайн дослідження ECHELON-1 не був ПЕТ-адаптованим; відповідно, пацієнти, які отримували ABVD і могли б отримати користь від ескалації дози або виключення блеоміцину згідно з поточними практиками, продовжували лікування ABVD. Таким чином, перевага BV-AVD над ПЕТ-адаптованим ABVD за дослідженням RATHL не була встановлена.

На основі даних із поточного дослідження GHSG HD21, BrECADD включено як варіант лікування за певних обставин. BrECADD спочатку призначається на 2 курси із подальшим рестадіюванням за допомогою FDG-ПЕТ/КТ. Пацієнти з Deauville score 1–3 отримують додаткові 2 курси BrECADD із подальшою переоцінкою за допомогою FDG-ПЕТ/КТ. Пацієнти з Deauville score 1–3 мають перебувати під наглядом. Deauville score 4–5 вимагає біопсії. ПТЗЗ рекомендована для тих, у кого біопсія негативна, тоді як позитивна біопсія потребує лікування як для рефрактерного захворювання.

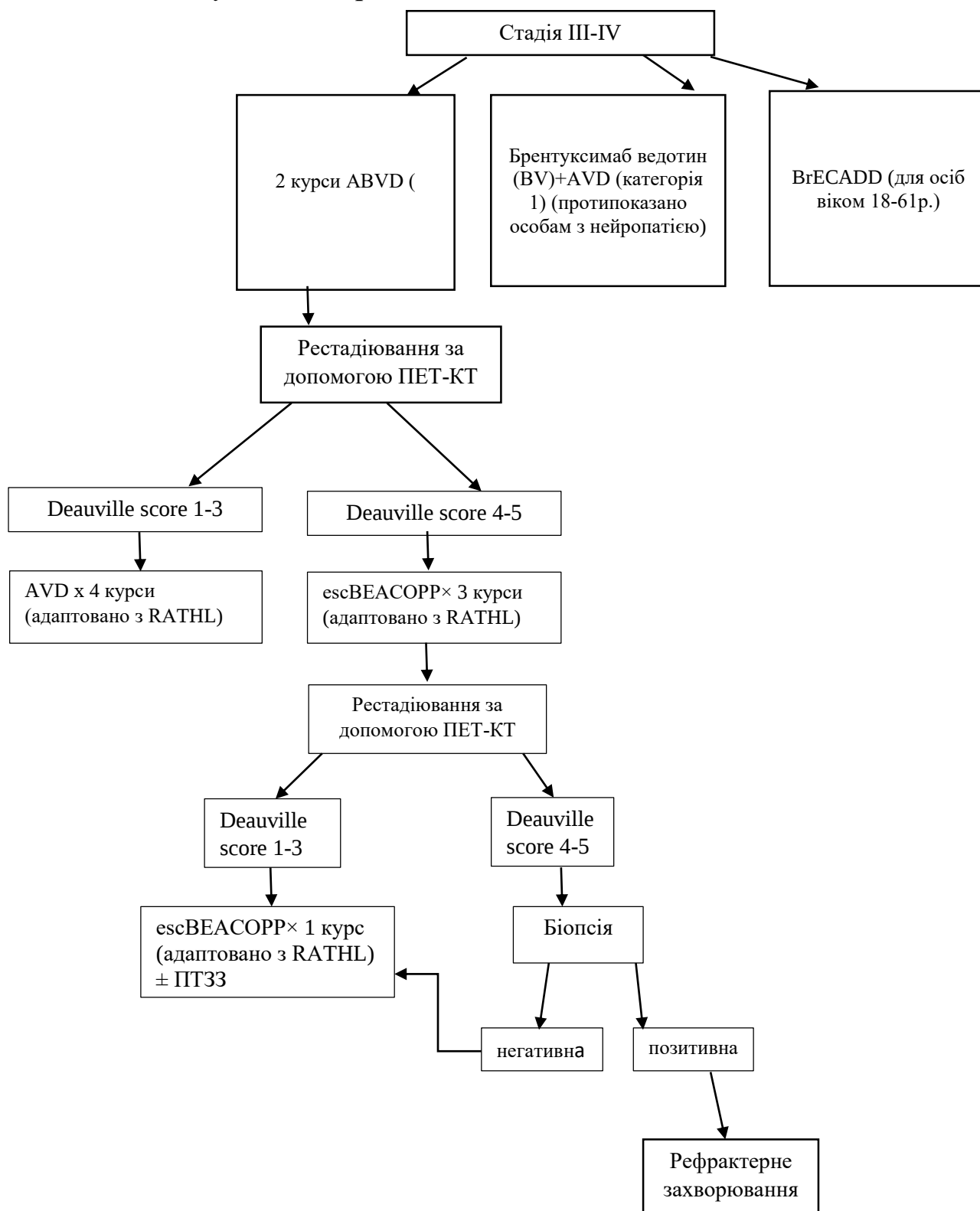
Для пацієнтів із результатом за Deauville score 4–5 після перших 2 курсів BrECADD рекомендовано біопсію. Якщо біопсія негативна, рекомендовані додаткові 4 курси BrECADD із подальшою переоцінкою за допомогою FDG-ПЕТ/КТ. Пацієнти з Deauville score 1–3 мають перебувати під наглядом. Повторна біопсія рекомендована для пацієнтів з Deauville score 4–5. Для

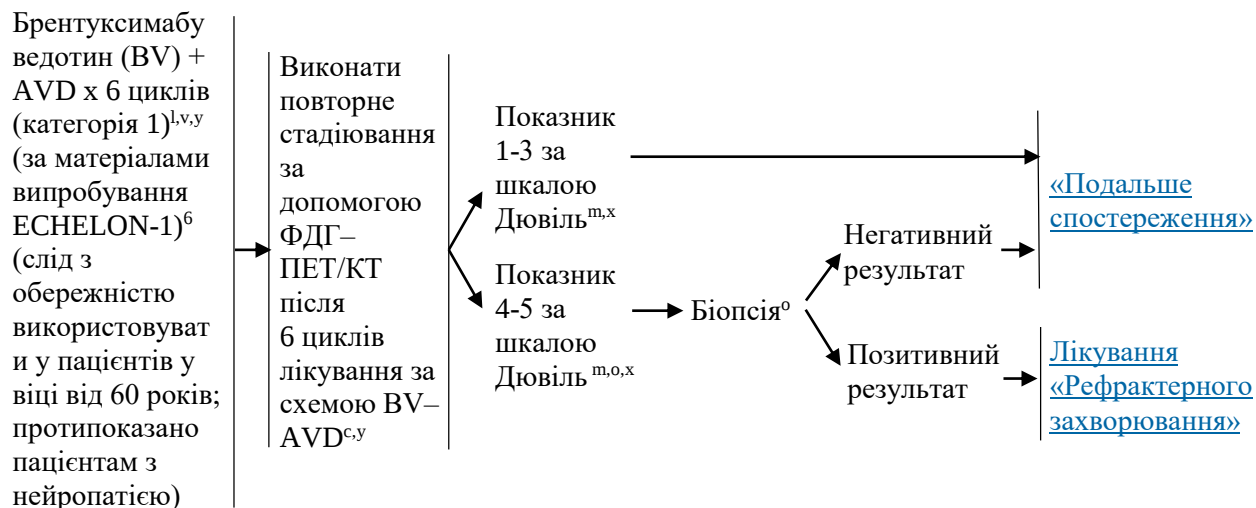
пацієнтів із негативною біопсією рекомендована ПТЗЗ. Для пацієнтів із позитивною біопсією лікування проводиться як для рефрактерного захворювання. Підтримка факторами росту має бути призначена для всіх курсів BrECADD.

На основі даних із поточного дослідження SWOG S1826,116 N-AVD також включено як варіант лікування за певних обставин. N-AVD спочатку призначається на 6 курсів із подальшим рестадіюванням за допомогою FDG-PET/КТ. Пацієнти з Deauville score 1–3 мають перебувати під наглядом на предмет рецидиву/пізніх ефектів (див. Рекомендації після завершення лікування). Для пацієнтів із Deauville score 4–5 рекомендована біопсія. Якщо біопсія позитивна, лікування проводиться як для рефрактерного захворювання. Якщо біопсія негативна, рекомендовано спостереження та моніторинг на предмет рецидиву/пізніх ефектів.

Коментар робочої групи: наведено алгоритм початкового лікування стадії III-IV ЛХ з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024. Слід зазначити, що в Україні призначення схеми BV+AVD застосовується лише для IV стадії захворювання.

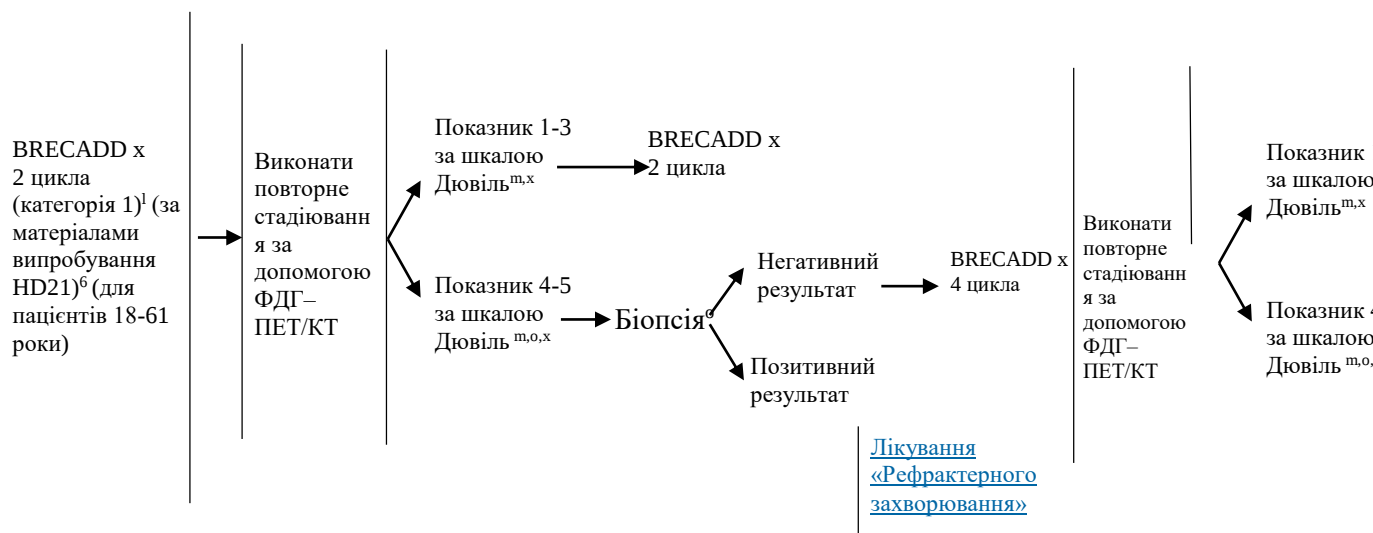
Рис. 2. Алгоритм лікування вперше виявленої ЛХ на поширених стадіях у пацієнтів у віці до 60 років.





^v Усі цикли передбачають використання колонієстимулюючих факторів росту.

^w Розглянути можливість застосування променевої терапії уражених зон (ISRT) до ділянок, які спочатку були ділянками масивного ураження, або до ФДГ-ПЕТ-позитивних ділянок.



Усі цикли передбачають використання колонієстимулюючих факторів росту.

Рецидив захворювання

Для більшості пацієнтів з рефрактерним перебігом чи рецидивом ЛХ лікуванням вибору є високодозова хіміотерапія (ВДХТ) з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (АТСК) [I, A]²⁴. Пацієнтам, які мають фактори високого ризику, може бути показана тандемна АТСК [III, B]²⁵. Було встановлено, що консолідуюче лікування брентуксимабу ветодином, кон'югатом антитіло-лікарський засіб, після ВДХТ та АТСК

покращує контроль над пухлиною у пацієнтів, що мають щонайменше один з таких факторів ризику: прогресування первинної пухлини, ранній рецидив захворювання менш ніж через 12 місяців після завершення курсу лікування першої лінії та екстранодальні ураження при встановленні рецидиву [II, B]²⁶.

Перед проведенням ВДХТ та АТСК призначають терапію «порятунку» за схемою DHAР (дексаметазон/ високодозовий цитарабін/ цисплатин) або IGEV (іфосфамід/ гемцитабін/ вінорельбін) або ICE (іфосфамід/ карбоплатин/ етопозид) з метою зменшення маси пухлини і мобілізації стовбурових клітин [II–III, A]²⁷⁻²⁹. У деяких пацієнтів монотерапія брентуксимабу ведотином призводить до повної метаболічної відповіді (за результатами негативного ПЕТ КТ), отже його застосування в якості терапії «порятунку» може бути достатньо перед проведенням ВДХТ та АТСК [III, B]³⁰. Досягнення ПЕТ-негативного статусу має бути метою терапії «порятунку» незалежно від протоколу, який застосовується, оскільки повна метаболічна відповідь перед проведенням ВДХТ та АТСК асоціюється з покращенням результату лікування [III, B]³¹. Значущість ПТ перед проведенням ВДХТ та АТСК не визначена. Проте, її застосування можна розглянути для пацієнтів з поодинокими ПЕТ-позитивними лімфатичними вузлами після проведення терапії «порятунку» [IV, C]³².

Варіантом лікування для пацієнтів, які не досягли позитивної відповіді на АТСК, є застосування брентуксимабу ведотину. Після завершення основного дослідження фази II за участі 102 пацієнтів з кліХ з рецидивом після ВДХТ та АТСК, в якому частота загальної відповіді (ЧЗВ) становила 75% при застосуванні монотерапії брентуксимабу ведотином, останній був затверджений для лікування цієї групи пацієнтів [III, B]. Нещодавній контрольний аналіз дослідження показав що 5-річний розрахований показник ЗВ, дорівнював 41% для пацієнтів, включених до цього дослідження. Проте, після застосування брентуксимабу ведотину більшість пацієнтів отримувала додаткове лікування. Частина пацієнтів, які досягли тривалої ремісії, що перевищувала 5 років, без необхідності проведення подальшого лікування становила 9% [III, B]^{33,34}.

Антитіла, мішенню яких є білок запрограмованої смерті клітини-1 (PD-1), являють собою новітній варіант лікування для пацієнтів з численними рецидивами. У дослідженнях ранньої фази, що оцінювали ефективність антитіл до PD-1, показали високу частоту відповіді та тривалу ремісію у відповідної частини пацієнтів із рецидивом захворювання після ВДХТ з подальшим застосуванням АТСК і брентуксимабу ведотину [III, B].^{35,36} З огляду на ці результати антитіла до PD-1 ніволумаб та пембролізумаб були затверджені Управлінням з контролю харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування таких пацієнтів.

Коментар робочої групи: на момент розробки КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ніволумаб в Україні не зареєстровано.

Алогенна трансплантація стовбурових клітин є потенційним радикальним варіантом лікування для пацієнтів, які не відповіли на ВДХТ та АТСК. Застосування АлоТСК можна запропонувати молодим хіміочутливим пацієнтам із задовільним загальним станом після ретельного аналізу співвідношення користь-ризик [III, C]^{37,38}.

Пацієнтам з численними рецидивами, для яких більше не залишається інших варіантів лікування, можна запропонувати паліативну хіміотерапію гемцитабіном та/або регіонарну ПТ для досягнення ремісії, задовільної якості життя та подовження виживаності.

За можливості пацієнтів з численними рецидивами слід включати до клінічних випробувань нових препаратів.

Коментар робочої групи: принципи системної терапії рецидивуюче або рефрактерне захворювання додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ РЕЦИДИВУЮЧЕ АБО РЕФРАКТЕРНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ^{o,d} (в алфавітному порядку)	
КЛХ	Склад схеми поліхіміотерапії
Брентуксимаб ведотин	1,8 мг/м ² в/венно кожний 21 день
Брентуксимаб ведотин + бендамустин	1,8 мг/м ² в/венно та 90 мг/м ² в/венно 1-2 дні
Брентуксимаб ведотин + ніволумаб	1,8 мг/м ² в/венно та 3,0 мг/м ² в/венно кожний 21 день
ДНАР (цисплатин, цитарабін, дексаметазон)	Цисплатин 100 мг/м ² в/в протягом 24 годин – 1 день Цитарабін 2000-4000 мг/м ² в/в (два введення через 12 год) – 2 день
Гемцитабін/бендамустин/вінорельбін ⁶	Гемцитабін 800 мг/м ² в/венно, 1 та 4 дні Вінорельбін 20 мг/м ² в/венно, 1-й день Бендамустин 90 мг/м ² в/венно, 2-й та 3-й день Преднізолон 100 мг/добу, 1–4 дні
GVD (гемцитабін, вінорельбін, ліпосомальний доксорубіцин)	Гемцитабін 1000 мг/м ² в/венно – 1 та 8 дні

	Вінорельбін 20 мг/м ² в/венно – 1 та 8 дні Доксорубіцин 15 мг/м ² в/венно – 1 та 8 дні
GVD (гемцитабін, вінорельбін, ліпосомальний доксорубіцин) + пембролізумаб	Гемцитабін 1000 мг/м ² в/венно – 1 та 8 дні Вінорельбін 20 мг/м ² в/венно – 1 та 8 дні Доксорубіцин 15 мг/м ² в/венно – 1 та 8 дні Пембролізумаб 200 мг в/венно – 1 день
ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид, месна)	Іфосфамід 5000 мг/м ² в/в інфузія протягом 24 годин – 2 день Карбоплатин AUC=5 (максимально 800 мг) в/в – 2 день Етопозид 100 мг/м ² в/в – 1-3 дні Месна 5000 мг/м ² в/в інфузія паралельно з іфосфамідом
ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид, месна) + Брентуксимаб ведотин	Іфосфамід 5000 мг/м ² в/в інфузія протягом 24 годин – 2 день Карбоплатин AUC=5 (максимально 800 мг) в/в – 2 день Етопозид 100 мг/м ² в/в – 1-3 дні Месна 5000 мг/м ² в/в інфузія паралельно з іфосфамідом Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/м ² в/венно
IGEV (іфосфамід, гемцитабін, вінорельбін)	Іфосфамід 2000 мг/м ² в/в протягом 3 годин - 1-4 дні Месна 2000 мг/м ² в/в - 1-4 дні Гемцитабін 800 мг/м ² в/в – 1 та 4 день Вінорельбін 20 мг/м ² в/в – 1 день Преднізолон 100 мг/добу – 1-4 дні
Пембролізумаб	200 мг в/венно кожний 21 день
ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид, месна) + Пембролізумаб	Іфосфамід 5000 мг/м ² в/в інфузія протягом 24 годин – 2 день Карбоплатин AUC=5 (максимально 800 мг) в/в – 2 день Етопозид 100 мг/м ² в/в – 1-3 дні Месна 5000 мг/м ² в/в інфузія паралельно з іфосфамідом

	Пембролізумаб 200 мг в/венно кожний 21 день
--	---

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ^{o,d} (в алфавітному порядку)

Терапія з приводу захворювань, рефрактерних щонайменше до трьох попередніх ліній терапії (в алфавітному порядку)	Склад схеми поліхіміотерапії
Бендамустин ¹⁶	Бендамустин 120 мг/м ² в/венно 1-2 дні
Бендамустин + карбоплатин + етопозид ¹⁷	Бендамустин 120 мг/м ² в/венно 1-2 дні Карбоплатин AUC=5 (максимально 800 мг) в/венно - день 1 Етопозид 100 мг/м ² в/венно – 1-3 дні
Еверолімус	10 мг внутрішньо щоденно
GCD (гемцитабін, цисплатин, дексаметазон) ²¹	Гемцитабін 1000 мг/м ² в/венно 1 та 8 дні Карбоплатин AUC=5 (максимально 800 мг) в/венно – 1 день Дексаметазон 40 мг внутрішньо 1-4 дні
GEMOX (гемцитабін, оксалиплатин) ²²	Гемцитабін 1000 мг/м ² в/в – 2 день Оксалиплатин 100 мг/м ² в/венно – 2 день
Леналідомід	Леналідомід 25 мг внутрішньо тривало
Вінбластин	Вінбластин 4-6 мг/м ² в/венно – кожні 7-14 днів

Коментар робочої групи: на момент розробки КН в інструкції для медичного застосування лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою леналідомід відсутні показання для застосування у пацієнтів з ЛХ.

Лікування НЛХЛП

Стадія ІА без факторів ризику

ПТЗЗ в дозі 30 Гр окремо є стандартом лікування пацієнтів з НЛХЛП на стадії ІА без наявності клінічних факторів ризику [III, A]³⁹. Хоча дані проспективних досліджень стосуються лише ПТЗП, дана настанова ILROG рекомендує використовувати ПТЗЗ⁸. Слід зазначити, що поля ПТЗЗ, для опромінення при застосуванні схеми ПТ окремо, є більшими, ніж поля ПТЗЗ при застосуванні комбінованих схем для контролю локального прояву захворювання.

Інші стадії

Зазвичай, пацієнтів з НЛХЛП лікують так само, як і пацієнтів з кЛХ, за винятком тих із захворюванням на стадії ІА без клінічних факторів ризику [III, B]⁴⁰. Однак, оскільки злоякісні ЛП-пухлини НЛХЛП постійно експресують CD20, додавання антитіла до CD20 може покращити ефективність лікування, але проспективні дані з цього питання поки відсутні. Найбільше ретроспективне дослідження, що оцінювала ефективність додавання антитіла до CD20 та стандартної ХТ, продемонструвала багатообіцяючі результати лікування при використанні протоколу R-CHOP (ритуксимаб/циклофосфамід/доксорубіцин/вінкрестин/преднізон) [V, B]⁴¹.

Рецидивуюча НЛХЛП

Проведення повторної біопсії при підозрі на рецидив НЛХЛП є ще більш важливою, ніж при кЛХ, її слід призначати усім хворим до призначення терапії «порятунку», оскільки має бути виключена трансформація ЛХ в агресивну неходжкінську лімфому (НХЛ). За останніми даними частота такої трансформації є вищою, ніж повідомлялося раніше [IV, A]⁴².

Локальні рецидиви НЛХЛП можна ефективно лікувати антитілами до CD20, такими як ритуксимаб або офатумумаб, що застосовуються у вигляді монотерапії [III, B]^{43,44}.

Пацієнтам з більш розповсюдженим захворюванням при рецидиві та додатковими ознаками високого ризику може знадобитися більш агресивна ХТ «порятунку», можливо у поєднанні з антитілом до CD20 [III, B]⁴⁵. Однак терапію «порятунку» слід підбирати для конкретного пацієнта з урахуванням таких факторів, як час до рецидиву, ступінь поширення захворювання при рецидиві та попереднє лікування [III, B]⁴⁶.

Враховуючи відсутність експресії CD30 на злоякісних ЛП-клітинах при НЛХЛП, застосування брентуксимабу ведотину не є лікуванням вибору для цієї підгрупи пацієнтів.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови в інструкції для медичного застосування лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою офатумумаб відсутні показання для застосування у пацієнтів з ЛХ.

Коментар робочої групи: принципи терапії другої лінії та проведення подальшої терапії додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024.

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ ^{o,d} (в алфавітному порядку)	
НЛХЛП ^d	Склад схеми поліхіміотерапії

BR (ритуксимаб + бендамустин)	Бендамустин 90мг/м ² в/венно 1-2 дні Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно 1 день
R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитарабін, дексаметазон)	Ритуксимаб 375 мг/м ² – 1 день Цисплатин 100 мг/м ² в/венно протягом 24 годин – 1 день Цитарабін 2000-4000 мг/м ² в/венно (два введення через 12 год.) – 2 день Дексаметазон 40 мг в/венно 1-4 дні
R-ICE	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно 1 день Іфосфамід 5000 мг/м ² в/венно інфузія протягом 24 год. 2 день Карбоплатин AUC=5 (максимально 800 мг) в/венно – 2 день Етопозид 100 мг/м ² в/венно – 1-3 дні Месна 5000 мг/м ² в/венно інфузія паралельно з іфосфамідом
R-IGEV	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно 1 день Іфосфамід 2000 мг/м ² в/венно протягом 3 годин - 1-4 дні Месна 2000 мг/м ² в/венно - 1-4 дні Гемцитабін 800 мг/м ² в/венно – 1 та 4 дні Вінорельбін 20 мг/м ² в/венно – 1 день Преднізолон 100 мг/добу – 1-4 дні
ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ^{o,d} (в алфавітному порядку) у випадку якщо дані схеми попередньо не застосовувались³¹	

R+ABVD (ритуксимаб, доксорубіцин, вінбластин, дакарбазин)	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 25 мг/м ² в/венно 1,15 дні Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 1,15 дні Вінбластин 6 мг/м ² в/венно 1,15 дні Дакарбазин 375 мг/м ² в/венно 1,15 дні
R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон)	Ритуксимаб 375 мг/м ² 2-3-годинна інфузія 1день Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/м ² в/венно 1 день Вінкрисдин 1,4 мг/м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/м ² перорально 1-5 дні

R- CVbP	Ритуксимаб 375 мг/м ² день 1 Доксорубіцин 75 мг/м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 1200 мг/м ² в/венно 1 день Віндестін 2 мг/м ² в/венно 1 день Блеоміцин 10 мг в/венно 1, 5 дні Преднізолон 60 мг/м ² перорально 1-5 дні
---------	---

Коментар робочої групи: принципи лікування кЛХ у дорослих пацієнтів старше 60 років додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 2.2023 — November 8, 2022.

ЛІКУВАННЯ кЛХ У ДОРОСЛИХ У ВІЦІ ВІД 60 РОКІВ

- кЛХ у пацієнтів літнього віку пов'язана з гіршими результатами лікування.¹ У цій популяції часто спостерігаються В-симптоми, поганий функціональний статус, змішано-клітинна форма, гістологічний підтип, ВЕБ-позитивне захворювання та супутні патології.²
- У пацієнтів літнього віку стандартні схеми хіміотерапії асоціюються зі зниженням дози, токсичністю лікування та смертністю, пов'язаною з лікуванням.^{3–6}
- Проспективні дані, що оцінюють альтернативи стандартній терапії для пацієнтів у віці від 60 років, обмежені. Вибір між стандартною та альтернативною терапією першої лінії для пацієнтів у віці від 60 років має ґрунтуватися на клінічній оцінці з метою мінімізації токсичності та досягнення максимальної ефективності.
- Щоб зменшити/мінімізувати токсичність, слід зважити можливість призначення пацієнтам у віці від 60 років схем, перелічених нижче. Не було доведено, що ці схеми дозволять подолати гірші результати захворювання, що спостерігаються у пацієнтів у віці від 60 років.
- За можливості рекомендується участь у клінічному випробуванні.
- ПТЗЗ окремо є придатним варіантом у разі, коли системна терапія не вважається можливою або безпечною.

ЛХ на стадії I–II зі сприятливим перебігом

- A(B)VD^a (2 цикли) ± AVD (2 цикли) + ISRT^b (оптимально)^{7,8,9}

РЕЦИДИВУЮЧЕ АБО РЕФРАКТЕРНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

- **CHOP (4 цикли) + ISRT^{b,10}**

ЛХ на стадії I–II з несприятливим перебігом або захворювання стадії III–IV

- **A(B)VD^a (2 цикли) з подальшим застосуванням схеми AVD (4 цикли),^c якщо після 2 циклів лікування за схемою ABVD результат ФДГ–ПЕТ негативний.¹¹**

Пацієнтам з позитивним результатом ПЕТ-КТ після 2 циклів лікування за схемою ABVD потрібен підбір індивідуальної стратегії лікування.

- **Брентуксимабу ведотин з подальшим застосуванням схеми AVD, після чого можна розглянути призначення брентуксимабу ведотину пацієнтам, які дали відповідь на лікування (ПВ (повна відповідь) або ЧВ (часткова відповідь))¹²**
- **Брентуксимабу ведотин + DTIC (дакарбазин)^{13,14}**
- **CHOP (6 циклів) ± PT33^{b,10}**

- **Результати однаково погані для пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним захворюванням.¹⁵**
- **Неможливо дати єдиних рекомендацій, хоча рекомендується участь в клінічних випробуваннях або, можливо, монотерапія в межах стратегії паліативного лікування.**
- **Необхідний підбір індивідуальної стратегії лікування. Варіанти паліативної терапії:**
 - ▶ Бендамустин
 - ▶ Брентуксимаб ведотин
 - ▶ PT33
 - ▶ Ніволумаб та пембролізумаб

^a Слід з обережністю призначати блеоміцин, оскільки він може погано переноситися пацієнтами у віці від 60 років, а також його не слід застосовувати більш ніж в 2 курсах лікування.

^c Якщо перебіг захворювання стадії I–II несприятливий, розглянути можливість призначення всього 4 циклів.

Оцінка відповіді

Якщо лікування проводиться не під контролем ПЕТ-КТ, проміжну оцінку відповіді слід проводити з використанням КТ з контрастуванням перед застосуванням ПТ на ранніх, проміжних стадіях та після чотирьох циклів ХТ, а також перед застосуванням ПТ при поширених стадіях. Якщо лікування проводиться під контролем ПЕТ-КТ, пацієнти, які отримують ABVD, слід призначати проміжну ПЕТ-КТ після двох циклів ХТ, незалежно від результату стадіювання при діагностиці. Пацієнти з ЛХ на поширених стадіях, які отримують лікування за схемою ABVD, мають пройти ПЕТ-КТ після завершення ХТ. Пацієнти з ЛХ з поширеними стадіями, які отримують лікування за схемою BEACOPPescalated, мають пройти проміжну ПЕТ-КТ після двох циклів ХТ та після завершення ХТ.

Коментар робочої групи: дані представлено з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024 Пембролізумаб. Згідно рекомендацій NCCN проміжну оцінку ефективності лікування хворим на пізніх стадіях захворювання слід також проводити після двох курсів ABVD, якщо лікування було розпочато з даної схеми.

Таблиця 5. Резюме рекомендацій

Діагностика

- Для встановлення діагнозу кЛХ необхідним є наявність клітин Ходжкіна Рід Штернберга, у той час як для встановлення діагнозу НЛХЛП необхідне виявлення переважання лімфоцитів.

Стадіювання та оцінка ризиків

- Рентгенографія грудної клітки та КТ шиї, судин та черевної порожнини з контрастуванням є обов'язковими
- За можливості слід провести ПЕТ-КТ
- Біопсія кісткового мозку не показана пацієнтам, яким проводилось стадіювання методом ПЕТ-КТ [III, B], однак за відсутності доступу до ПЕТ-КТ біопсія кісткового мозку має бути проведена.
- Обов'язковими лабораторними методами діагностики є розгорнутий аналіз крові, визначення ШОЕ та біохімічний аналіз крові. Обов'язковим є скринінг на наявність ВГВ, ВГС і ВІЛ [II–III, A]
- Стадіювання здійснюється відповідно до критеріїв класифікації Анн-Арбор і пацієнтів розподіляють на три групи: рання стадія, проміжна стадія чи поширена (пізня) стадія [II–III, A]
- Після завершення стадіювання пацієнтів з ЛХ розподіляють на групи ризику залежно від клінічної стадії та наявності клінічних факторів ризику
- На початку лікування необхідно виконати дослідження функції серця та легень
- Пацієнтам репродуктивного віку слід запропонувати консультацію з приводу репродуктивної функції та зважити можливість збору яйцеклітин або кріоконсервації сперми чи тканин яєчників

Лікування ЛХ

- За можливості пацієнтів з ЛХ слід лікувати за протоколами клінічних випробувань

Лікування кЛХ

- Терапія першої лінії для пацієнтів з кЛХ, зазвичай, являє собою комбіноване лікування (захворювання на ранній та проміжній стадії) або ХТ окремо (захворювання на пізній стадії). Інтенсивність лікування залежить від профілю ризику пацієнта, визначених при діагностиці та результату проміжної оцінки ПЕТ-КТ (за наявності доступу до ПЕТ)

Рання стадія захворювання

- Застосування комбінованих схем лікування, що включають короткі курси ХТ з подальшою ПТ, є більш ефективним в порівнянні з застосуванням ПТ ізольовано [I, A]
- Стандартом лікування ЛХ на ранній стадії є два або три курси за схемою ABVD з подальшою ПТ в режимі традиційного фракціонування
- На ранній стадії ЛХ після ХТ рекомендується ПТ33 замість ПТ3П

Проміжна стадія захворювання

- Стандартом лікування ЛХ на проміжній стадії є чотири цикли ABVD з подальшою ПТ в режимі традиційного фракціонування у дозі 30 Гр [I, A]. Пацієнтам у віці до 60 років, які є кандидатами для більш інтенсивного лікування, можна запропонувати схему, що складається з двох циклів BEACORPescalated з наступним призначенням двох циклів ABVD та ПТ в дозі 30 Гр
- На проміжній стадії після ХТ рекомендується ПТЗЗ замість ПТЗП

Рання та проміжна стадії захворювання

- ХТ окремо може бути запропонована певним пацієнтам у разі, коли вважається, що пізня токсичність ПТ буде більшою за користь від неї
- Пацієнтам з позитивними результатами проміжного ПЕТ-КТ після двох циклів ABVD до призначення ПТЗЗ слід призначити два цикли за схемою BEACORPescalated [I, A]
- Пацієнтам віком від 60 років не слід призначати більше двох циклів лікування які містять блеоміцин [III, B–C]

Поширені (пізні) стадії захворювання

- Стандартом лікування пацієнтів з ЛХ на поширених стадіях є ХТ ізольовано. Додаткове застосування ПТ обмежена і може бути рекомендована лише пацієнтам із залишковою пухлиною після ХТ
- Варіантами лікування для пацієнтів у віці до 60 років є як схема ABVD (шість циклів) або BEACORPescalated (4-6 циклів). За необхідності можна призначити локальну ПТ [I, A]
- У разі отримання негативних результатів проміжного ПЕТ-КТ після двох циклів ABVD слід розглянути можливість виключення блеоміцину з циклів 3-6, особливо у пацієнтів літнього віку та осіб, які мають підвищений ризик легеневої токсичності [I, A]
- Пацієнти з ЛХ на поширених стадіях, які мають позитивні результати проміжного ПЕТ-КТ після двох циклів ABVD, рекомендована інтенсифікація лікування шляхом зміни терапії зі схеми ABVD на схему BEACORPescalated [II, B]
- Після двох циклів BEACORPescalated пацієнти з негативними результатами ПЕТ можуть безпечно отримати додатково лише ще два подібні цикли, в той час як пацієнти з позитивними результатами ПЕТ-КТ, потребують застосування ще чотирьох аналогічних циклів [I, A]
- Крім того, застосування ПТ може бути обмежене лише для пацієнтів з ПЕТ-позитивною залишковою пухлинною масою розміром $\geq 2,5$ см після 4-6 циклів лікування за схемою BEACORPescalated [I, A]
- Не слід призначати схему BEACORPescalated пацієнтам у віці старше 60 років [II, A]
- Для пацієнтів літнього віку з ЛХ, які є придатними кандидатами для отримання поліхіміотерапії, стандартом лікування є схема ABVD. У цій віковій групі застосування блеоміцину слід припинити після другого циклу ХТ [III, B–C]

Рецидив захворювання

- Для більшості пацієнтів з рефрактерною формою ЛХ або рецидивом ЛХ лікуванням вибору є ВДХТ з подальшою АТСК [I, A]
- Пацієнтам, які відносяться до групи високого ризику, може бути показана тандемна АТСК [III, B]
- Консолідуюче лікування брентуксимабу ведотином після ВДХТ та АТСК рекомендується для пацієнтів з наявністю факторів високого ризику [II, B]
- Перед проведенням ВДХТ та АТСК можна призначити схему DHAP, IGEV або ICE [II–III, A] або інших режимів другої лінії (терапії «порятунку»)
- У деяких пацієнтів застосування брентуксимабу ведотину в якості терапії «порятунку» може бути достатньо перед проведенням ВДХТ та АТСК [III, B]
- Досягнення негативних результатів ПЕТ-КТ має бути метою терапії «порятунку» незалежно від обраного протоколу [III, B]
- Застосування ПТ перед проведенням ВДХТ та АТСК можна розглянути для пацієнтів з поодинокими ПЕТ-позитивними лімфатичними вузлами після проведення терапії «порятунку» [IV, C].
- Монотерапія брентуксимабу ведотином є варіантом лікування для пацієнтів, які не дали відповідь на АТСК [III, B]
- Ніволумаб та пембролізумаб затверджені для лікування пацієнтів із рецидивом захворювання після ВДХТ з подальшим застосуванням АТСК і брентуксимабу ведотину [III, B]
- Алогенна ТСК є потенційним радикальним варіантом лікування для пацієнтів, які не відповіли на ВДХТ з подальшою АТСК. АТСК можна запропонувати молодим хіміочутливим пацієнтам із задовільним загальним станом після ретельного аналізу співвідношення користь-ризик [III, C]
- Пацієнтам з численними рецидивами, для яких більше не залишається інших варіантів лікування, можна запропонувати паліативну хіміотерапію гемцитабіном та/або регіонарну ПТ

Лікування НЛХЛП

- Зазвичай, пацієнтів з НЛХЛП лікують так само, як і пацієнтів з кЛХ, за винятком пацієнтів із захворюванням на стадії ІА без клінічних факторів ризику [III, B]
- ПТЗМ в дозі 30 Гр окремо є стандартом лікування пацієнтів з НЛХЛП на стадії ІА без клінічних факторів ризику [III, A].
- У пацієнтів із підозрою на рецидив НЛХЛП до призначення терапії «порятунку» слід провести повторну біопсію.
- Локалізовані рецидиви НЛХЛП можна ефективно лікувати антитілами до CD20, такими як ритуксимаб або офатумумаб, які застосовуються у вигляді монотерапії [III, B]
- Пацієнтам з більш розповсюдженим захворюванням при рецидиві та додатковими ознаками високого ризику може знадобитися більш агресивна ХТ «порятунку», можливо у поєднанні з антитілом до CD20 [III, B]

- Терапію «порятунку» слід підбирати для конкретного пацієнта з урахуванням таких факторів, як час до рецидиву, ступінь поширення захворювання при рецидиві та попереднє лікування [III, B]

Оцінка відповіді

- Усі пацієнти повинні пройти проміжне стадіювання, щоб виключити прогресування захворювання під час лікування та відкорегувати лікування за результатами ПЕТ-КТ за наявності доступу до даного дослідження.
- Після завершення лікування слід виконати остаточне стадіювання. Обов'язковими методами діагностики є фізикальний огляд, лабораторні аналізи та КТ з контрастуванням
- За можливості, остаточну оцінку відповіді на лікування слід проводити методом ПЕТ-КТ відповідно до рекомендацій щодо стадіювання та оцінки відповіді у пацієнтів з лімфою^{1,2}.

Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживання

- З метою виявлення рецидивів захворювання та пов'язаних із терапією пізніх наслідків слід регулярно проводити контрольні обстеження
- Збір анамнезу, фізикальний огляд та лабораторні аналізи слід проводити кожні 3 місяці протягом першого півріччя, кожні 6 місяців до четвертого року і раз на рік після цього [V, B]
- У разі опромінення ший функцію щитовидної залози слід оцінювати раз на рік
- Необхідно контролювати рівні тестостерону та естрогену, особливо у молодих пацієнтів, які отримали інтенсивну ХТ [V, B]
- Після завершення лікування ЛХ необхідно регулярно проводити скринінг на наявність раку
- Пацієнткам, яким на момент опромінення грудної клітки або пахвової западини було ≤ 40 років, слід проводити мамографію раз на рік, починаючи з моменту через 8-10 років після ПТ. Пацієнтки, яким було в період лікування ≤ 30 років, на додаток до мамографії мають проходити МРТ молочної залози [V, A]

ABVD — доксорубіцин/блеоміцин/вінбластин/дакарбазин;

ATСК — аутологічна трансплантація стовбурових клітин;

BEACOPPescalated

блеоміцин/етопозид/доксорубіцин/циклофосфамід/вінкристин/прокарбазин/преднізолон у зростаючій дозі;

кЛХ — класична лімфома Ходжкіна; ХТ — хіміотерапія; КТ — комп'ютерна томографія;

DHAP — дексаметазон/високодозовий цитарабін/дисплатин; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів; ВГВ — вірус гепатиту В; КГС — вірус гепатиту С; ВДХТ — високодозова хіміотерапія; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; ЛХ — лімфома Ходжкіна; ХРШ — клітини Ходжкіна і Рід-Штернберга; ІСЕ — іфосфамід/карбоплатин/етопозид; ПТЗП — променева терапія залучених полів; ПТЗМ — променева терапія залучених місць; ІГЕВ — іфосфамід/гемцитабін/вінорелбін; ЛП — переважання лімфоцитів; МРТ — магнітно-резонансна томографія; НЛХЛП — нодулярна лімфома Ходжкіна з лімфоїдним переважанням; ПЕТ — позитронно-емісійна томографія; ПТ — променева терапія; ТСК — трансплантація стовбурових клітин.

Прогноз

З використанням сучасних стратегій лікування 80%-90% пацієнтів з ЛХ досягають постійної ремісії і можуть вважатися вилікуваними.

Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживання

Збір анамнезу, фізикальний огляд та лабораторне обстеження, включаючи розгорнутий аналіз крові, визначення ШОЕ та біохімічний аналіз крові, слід проводити кожні 3 місяці протягом першого півріччя, кожні 6 місяців до четвертого року і раз на рік після цього [V, B].

Для підтвердження ремісії КТ та/або інші рентгенографічні дослідження слід провести один раз. Після цього пацієнти мають знаходитись під клінічним спостереженням. За відсутності клінічних симптомів радіологічні методи дослідження не показані^{1,2}.

Коментар робочої групи: Згідно рекомендації NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October, 2023, після завершення лікування слід повторювати КТ шії, ОГП, ОЧП, тазу з внутрішньовенним контрастуванням не частіше ніж один раз на 6 місяців протягом перших двох років або якщо є клінічні покази після двох років після завершення лікування. ПЕТ-КТ для моніторингу захворювання в період спостереження не рекомендується.

У разі опромінення ший функцію щитовидної залози (ТТГ) слід оцінювати раз на рік. Необхідно контролювати рівні тестостерону та естрогену, особливо у молодих пацієнтів, які отримали інтенсивну ХТ [V, B]⁴⁷.

Пацієнтів слід запитати про симптоми, що вказують на довгострокову токсичність, особливо вплив на серцеву судинну систему та легені.

Через постійно підвищений ризик розвитку гематологічних та солідних вторинних злоякісних новоутворень після лікування ЛХ слід регулярно проводити скринінг на наявність раку^{48,49}. Особливу увагу слід приділити скринінгу на рак молочної залози у пацієток у віці до 40 років, які перенесли опромінення грудної клітки або пахвової западини. Цим пацієнткам слід проводити мамографію раз на рік, починаючи з моменту через 8-10 років після ПТ. Пацієнтки, яким було ≤ 30 років на момент опромінення грудної клітки, на додаток до мамографії мають проходити магнітно-резонансну томографію (МРТ) молочної залози [V, A]⁴⁷.

Таблиця 6. Рівні доказовості та класи рекомендацій (адаптована Система оцінки Американської асоціації інфекційних захворювань Служби охорони здоров'я США ^{a)})

Рівні доказовості

- I Докази, отримані щонайменше з одного великого рандомізованого контрольованого дослідження хорошої методологічної якості (з низькою ймовірністю систематичної похибки), або мета-аналізи належним чином проведених рандомізованих досліджень за відсутності гетерогенності
- II Невеликі рандомізовані дослідження або великі рандомізовані

дослідження з можливими похибками (низької методологічної якості) або мета-аналіз таких досліджень або досліджень з підтвердженою гетерогенністю

III Проспективні когортні дослідження

IV Ретроспективні когортні дослідження або дослідження типу випадок-контроль

V Дослідження без контрольної групи, клінічні випадки, думки експертів

Класи рекомендацій

A Переконливі докази ефективності та істотних клінічних переваг — настійно рекомендується

B Переконливі чи помірні докази ефективності, але без суттєвих клінічних переваг — зазвичай рекомендується

C Недостатні докази ефективності або переваги не перевищують ризик чи недоліки (небажані явища, витрати, ...) — як варіант

D Помірні докази проти ефективності або в підтримку несприятливого результату — зазвичай рекомендується

E Переконливі докази проти ефективності підтримки несприятливого результату — ніколи не рекомендується

^a З дозволу Американської асоціації інфекційних захворювань⁵⁰.

Методологія

Ця клінічна настанова була розроблена відповідно до стандартних операційних процедур ESMO для розробки клінічних настанов <http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>.

Відповідні літературні джерела були відібрані авторами-експертами. Резюме рекомендацій наведене у **Таблиці 5**. Рівні доказовості та класи рекомендацій були отримані з системи та представлені у **Таблиці 6**. Експерти та викладацький склад ESMO вважали некласифіковані заяви обґрунтованою стандартною клінічною практикою. Ця клінічна настанова була піддана експертному рецензуванню.

Список літератури

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; 32: 3059–3068.
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048–3058.
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-naïve 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, Plütschow 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. Thomas J, Fermé C, Noordijk EM et al. Comparison of 36 Gy, 20 Gy or no radiotherapy after six cycles of EBVP chemotherapy and complete remission in early stage Hodgkin lymphoma without risk factors: results of the EORTC–GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 100:1133–1145.
8. 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.
9. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598–1607.
10. André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1786–1794.
11. von Tresckow B, Plütschow 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.
12. Böll B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127:2189–2192.
13. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 2390–2391.
14. 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 noninferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–1799.
15. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419–2429.
16. Press OW, Li H, Schöder H et al. US Intergroup trial of responseadapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2020–2027.
17. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the phase II part of the HD0801 study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1376–1385.
18. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 331–344.

19. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390: 2790–2802.
20. 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.
21. Mounier N, Brice P, Bologna S et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles _ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 1622–1628.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 2016; 101: 474–481.
26. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853–1862.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, singlecentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 284–292.
31. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 1665–1670.
32. Rimner A, Lovie S, Hsu M et al. Accelerated total lymphoid irradiationcontaining salvage regimen for patients with refractory and relapsed Hodgkin lymphoma: 20 years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 1066–1076.
33. 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.
34. Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562–1566.

35. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1283–1294.
36. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2125–2132.
37. 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 Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97:310–317.
38. Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P et al. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/ refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol* 2016; 27: 2251–2257.
39. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2857–2862.
40. 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.
41. Fanale MA, Cheah CY, Rich A et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130: 472–477.
42. 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.
43. 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: 109–111.
44. Eichenauer DA, Goergen H, Plütschow A et al. Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group. *Leukemia* 2016; 30: 1425–1427.
45. Akhtar S, Montoto S, Boumendil A et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in nodular lymphocyt predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Lymphoma Working Party. *Am J Hematol* 2018; 93: 40–46.
46. Eichenauer DA, Pluetschow A, Schroeder L et al. Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2016; 128: 922.
47. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014; 124:3373–3379.
48. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014; 123: 1658–1664.
49. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2499–2511.
50. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf