

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22 липня 2025 року № 1169

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ЕКСТРАНОДАЛЬНА ДИФУЗНА В-ВЕЛИКОКЛІТИННА ЛІМФОМА
ТА ПЕРВИННА МЕДІАСТИНАЛЬНА В-КЛІТИННА ЛІМФОМА

Загальна частина

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

C83.3 неходжкінська В-великоклітинна лімфома

Розробники:

Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач клініки онкогематології та клінічної онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Каднікова Тетяна Вікторівна	завідувач відділення онкогематології науково-клінічного відділення онкогематології клініки онкогематології та клінічної онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Алексик Олена Михайлівна	старший науковий співробітник 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 онкопацієнтів 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);
Титоренко Ірина Борисівна	завідувач науково-клінічного відділення онкогематології клініки онкогематології та клінічної онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я, начальник Управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

Рецензенти:

Жулкевич Ігор Валентинович	професор кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, д.мед.н.;
Кучер Олена Володимирівна	професор кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, д.мед.н.

Дата оновлення стандарту - 2028 рік.

Скорочення

АТСК	аутологічна трансплантація стовбурових клітин
в/венно	внутрішньовенно
ВГВ	вірус гепатиту В
ВГС	вірус гепатиту С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВДХТ	високодозна хіміотерапія
Г-КСФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ДВВКЛ	дифузна В-великоклітинна лімфома
ЕКГ	електрокардіографія
ІГХД	імуногістохімічне дослідження
ЗОЗ	заклади охорони здоров'я
к/м	кістковий мозок
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичний вузол
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ОЧП	органи черевної порожнини
ПВ	повна відповідь
ПЛР	полімеразноланцюгова реакція
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПЕТ/КТ	позитронно-емісійна комп'ютерна томографія
ПЛК	первинна лімфома кістки
ПЛМЗ	первинна лімфома молочної залози
ПЛЦНС	первинна лімфома центральної нервової системи
ПЛЯ	первинна лімфома яєчка
ПМВ	повна метаболічна відповідь
ПМВКЛ	первинна медіастинальна В-клітинна лімфома
ПР	повна ремісія
ПТ	променева терапія
ПТЗМ	променева терапія залучених місць
СЗ	стабілізація захворювання
СКК	стовбурові клітини крові
СМР	спинномозкова рідина
ФДГ-ПЕТ	фтордезоксиглюкозо позитронемісійна томографія
ФС	функціональний стан
ХТ	хіміотерапія
ЧВ	часткова відповідь

ЦНС	центральна нервова система
CHOP	циклофосфамід/ доксорубіцин/ вінкристин/ преднізолон
DA-EPOCH	етопозид/ доксорубіцин/ вінкристин/ циклофосфамід/ преднізолон
DHAP	дексаметазон/ високодозовий цитарабін/ цисплатин
GEMOX	гемцитабін/ оксаліплатин
GDP	гемцитабін/ цисплатин/ дексаметазон
ICE	іфосфамід/ карбоплатин/ етопозид
IELSG	Міжнародна група дослідження екстранодальних лімфом
IPI	Міжнародний прогностичний індекс
MTX	метотрексат
R	ритуксимаб
TMZ	темозоломід
FISH	флуоресцентна гібридизація <i>in situ</i>
WBRT	променева терапія всього мозку
Форма № 025/о	форма первинної медичної документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982
Форма № 030-6/о	форма первинної медичної документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення №_» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736

Розділ І. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з екстранодальною дифузною В-великоклітинною лімфомою та первинною медіастиальною В-клітинною лімфомою

1. Положення стандарту

Медична допомога пацієнтам з екстранодальною дифузною В-великоклітинною лімфомою (далі - ДВВКЛ) та первинною медіастиальною В-клітинною лімфомою (далі – ПМВКЛ) надається у закладах охорони здоров'я (далі - ЗОЗ) або підрозділах ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Надання медичної допомоги пацієнтам з екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, яка спеціалізується на злоякісних новоутвореннях лімфатичної системи та крові, та включає лікарів: гематолога або онколога, радіолога, патологоанатом, інших фахівців за необхідності.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів екстранодальної ДВВКЛ та ПМВКЛ з метою їх раннього виявлення та направлення пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяють виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю під час протипухлинного лікування та організації належної паліативної допомоги пацієнтам, які виявляють бажання знаходитися вдома на термінальних стадіях захворювання

2. Обґрунтування

Рання діагностика та початок лікування пацієнтів з екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ сприяє попередженню інвалідизації, покращенню якості життя пацієнтів. Зараз ДВВКЛ є потенційно виліковним захворюванням, тому індивідуалізований підхід до лікування, який базується на призначенні терапії залежно від стадії та факторів ризику дозволяє продовжити безрецидивну та загальну виживаність хворих. Цей стандарт медичної допомоги (далі - СМД) сприятиме ранньому виявленню, діагностиці, обстеженню пацієнта з підозрою на екстранодальну ДВВКЛ та ПМВКЛ на міждисциплінарному рівні. Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в онкології.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) пацієнти з підозрою на екстранодальну ДВБКЛ та ПМБКЛ з метою встановлення діагнозу та призначення лікування направляються до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу онкологічним хворим;

2) існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення діагностики та лікування пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ;

3) існує задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом, що містить інформацію про діагноз пацієнта, лікування і подальше його ведення відповідно до цього стандарту; всі результати досліджень, консультувань, рекомендації, заключення тощо належним чином фіксуються у медичній документації;

4) пацієнти і, за згодою, члени сім'ї / особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо їхнього стану, плану лікування і подальшого спостереження, навчання навичок, необхідних для поліпшення результатів медичної допомоги, контактів для отримання додаткової інформації та консультації, щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Розділ II. Діагностика екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагноз екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ встановлюється у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, на підставі гістологічного висновку за матеріалами морфологічного дослідження, біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

З метою вибору методів спеціального лікування захворювання під час діагностики має бути визначено поширення пухлинного процесу та встановлено морфологічну форму, стадію відповідно до додатку 3 до цього Стандарту.

Діагностика екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ проводиться в ЗОЗ, які оснащені обладнанням, необхідним для проведення повного спектру фенотипічних та молекулярних досліджень відповідно до додатку 1 до цього Стандарту, із експертним рівнем морфологічної інтерпретації.

2. Обґрунтування

ПМБКЛ зазвичай проявляються наявністю масивної пухлини в передньому середостінні із симптомами місцевого стиснення, включаючи задишку, кашель, дисфагію та синдром верхньої порожнистої вени у ~50 % випадків. Часто наявний плевральний або перикардіальний випіт. Можуть уражатися певні екстранодальні ділянки, наприклад нирки, наднирники, печінка та яєчники, особливо за умови рецидиву захворювання. Міжнародний

прогностичний індекс ІРІ залишається стандартним показником для прогностичної характеристики, проте його чутливість для ПМВКЛ обмежена віковим розподілом захворювання та його частим обмеженням середостінням. Міжнародний прогностичний індекс ІРІ визначається відповідно до додатку 4 до цього Стандарту

Фтордезоксиглюкозо позитронемісійна томографія (далі - ФДГ-ПЕТ) / комп'ютерна томографія (далі - КТ) є бажаним дослідженням для оцінки поширення захворювання та кращого визначення залишкових утворень в середостінні після завершення лікування. Оцінка проводиться відповідно до додатку 2 до цього Стандарту.

Первинні лімфоми яєчка (далі - ПЛЯ) у більшості пацієнтів зазвичай проявляються обмеженим поширенням захворювання із одностороннім утворенням яєчка, хоча у ~10 % випадків виникає двобічне ураження. Захворювання схильне до агресивного клінічного перебігу з дисемінацією в множинні екстранодальні ділянки, такі як легені, плевра, шкіра (до 35 % випадків), м'які тканини та кільце Вальдейєра (5 %). Поширені рецидиви із залученням центральної нервової системи (далі – ЦНС) та виникають у приблизно 30 % пацієнтів із ПЛЯ протягом 1-2 років з моменту встановлення діагнозу, проте можуть також проявлятися відтерміновано. Для стадіювання, крім стандартних тестів, обов'язковим є проведення ультразвукового дослідження (далі – УЗД) яєчка з протилежного боку, магнітно-резонансної томографії (далі - МРТ) головного мозку та діагностична люмбальна пункція з цитологічним дослідженням та проточною цитометрією спинномозкової рідини (далі - СМР). Орхієктомія залишається обов'язковим кроком у веденні пацієнтів із ПЛЯ і з діагностичною, і з лікувальною метою.

Первинні лімфоми ЦНС (далі - ПЛЦНС) рекомендовано діагностувати за допомогою стереотаксичної біопсії як мінімально інвазивної процедури. Терапія глюкокортикостероїдами може заважати встановленню точного патогістологічного діагнозу, тому її слід уникати до проведення біопсії, якщо це можливо без клінічного ризику для пацієнта.

З метою початкової оцінки та оцінки відповіді на лікування слід проводити МРТ головного мозку з контрастом, а також цитологічне дослідження і проточну цитометрію СМР. Для виявлення можливого ураження очей слід проводити дослідження за допомогою щільової лампи. Для виключення системного поширення захворювання проводиться КТ грудної, черевної порожнини та органів таза або позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (далі - ПЕТ/КТ). Крім того, чоловікам літнього віку рекомендоване проведення УЗД яєчок. Значення досліджень кісткового мозку при ПЛЦНС не є однозначним; проте, все ще належить до обстежень початкового рівня в

сучасних дослідженнях ПЛЦНС.

Первинна лімфома молочної залози (далі - ПЛМЗ) зазвичай уражає жінок літнього віку (медіана віку 62-64 років), захворювання грудної залози у чоловіків дуже рідкісні. Типовим проявом є наявність безболісного утворення в молочній залозі (середній діаметр 4 см), дещо частіше з правого боку та з системними проявами у <5 % пацієнтів, майже завжди це особи з поширеним захворюванням. До 20 % пацієнток ставлять діагноз випадково, проте, відсутні конкретні рентгенологічні ознаки ПЛМЗ; а отже, обов'язковою є діагностична біопсія. Специфічні додаткові процедури для встановлення стадії захворювання, рекомендовані для ПЛМЗ, включають обстеження молочної залози з протилежного боку щодо потенційного двостороннього ураження за допомогою ПЕТ/КТ усього тіла (бажаний метод дослідження). Слід також застосовувати методи візуалізації ЦНС, включаючи МРТ головного мозку, та проводити цитологічне дослідження й проточну цитометрію СМР навіть за відсутності симптомів з боку ЦНС. Стандартний ІРІ може застосовуватись для прогнозу щодо наслідків захворювання, проте, ІРІ з поправкою на стадію має кращу прогностичну цінність, головним чином через несприятливий вплив стадії ІІЕ. Інші несприятливі прогностичні фактори для пацієнток із локалізованою формою захворювання включають розмір пухлини >4-5 см і двостороннє ураження, що пов'язано з високим ризиком рецидиву із залученням ЦНС.

Схожим чином із ПЛЯ, ПЛМЗ демонструє тропізм до екстранодальних ділянок при рецидиві. Є дані, що інші екстранодальні ділянки, включаючи кістковий мозок, легені або плевру, шкіру, шлунково-кишковий тракт та ЦНС, при ПЛМЗ були уражені частіше, ніж при нодальних ДВБКЛ.

Первинна лімфома кістки (далі - ПЛК) можуть бути представлені ураженням однієї кістки з або без асоційованого утворення м'яких тканин внаслідок локального поширення захворювання, а також з або без регіонарної лімфаденопатії, чи мультифокальним поліостозом, що уражає лише скелет. Медіанний вік встановлення діагнозу складає 45-60 років. Прояви ПЛК у пацієнтів зазвичай представлені болем у кістках (80 %-95 %), пухлинним утворенням у 30 %-40 % випадків та патологічними переломами, найчастіше плечової кістки, у 10 %-15 % пацієнтів. У приблизно 15 % пацієнтів зазвичай ознаки компресії спинного мозку, а у 10 % наявна гіперкальціємія, зазвичай при швидкому прогресуванні захворювання. Стегнова кістка, кістки таза та хребет є найпоширенішими місцями ураження. Більшість пацієнтів перебувають на ранній стадії захворювання на момент встановлення діагнозу, а ПЕТ/КТ (бажаний метод дослідження) підвищила частоту виявлення безсимптомних уражень кісток, як один з початкових проявів дисемінованих ДВБКЛ. Порівняно з КТ, МРТ краще визначає місцеве поширення захворювання та зміни

кортикальної речовини. Адаптована система стадіювання ПЛК Міжнародної групи дослідження екстранодальних лімфом IELSG наведено у додатку 5 до цього Стандарту.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) діагностичні заходи для встановлення діагнозу екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ передбачають ретельний збір анамнезу захворювання, оцінку функціонального статусу (далі - ФС) пацієнта та виявлення симптомів інтоксикації (В-симптомів): нічне профузне спітіння; температура тіла вище 38⁰ С не менш 3-х діб без ознак запалення; ненавмисна втрата маси тіла більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців;

2) проведення фізикального обстеження спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки, а також інших факторів, які можуть вплинути на прогноз та стратегію лікування, включаючи максимальний об'єм захворювання;

3) оцінка загального стану пацієнта проводиться за допомогою шкали Карновського та ECOG відповідно до додатку 11 цього Стандарту;

4) лабораторне обстеження включає: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня лактатдегідрогенази (далі - ЛДГ), загального білка, сечовини, креатиніну, скринінг на вірус імунодефіциту людини (далі - ВІЛ), вірусні гепатити В та С (далі - ВГВ та ВГС), у випадку позитивних результатів необхідна консультація лікаря-інфекціоніста;

5) інструментальні методи дослідження включають: високодозову КТ ший, грудної порожнини, черевної порожнини, малого тазу з контрастом; у випадку неможливості проведення КТ застосовують рентгенографію грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини (далі - ОЧП); у випадку підозри на лімфому ЦНС призначається МРТ;

6) у пацієнтів високого ризику рекомендовано проведення діагностичної люмбальної пункції;

7) призначається хірургічна ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органу; у пацієнтів, у яких хірургічний підхід неможливий або є ризикованим застосовується трепанобіопсія та ендоскопічна біопсія;

8) проводиться імуногістохімічне дослідження (далі – ІГХД) матеріалу біопсії;

9) патоморфологічний діагноз екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ повинен завжди підтверджуватися результатами імунофенотипування;

10) у випадку сумнівного діагнозу розглядається можливість виявлення моноклональності В-клітин за допомогою методів на основі полімеразно-ланцюгової реакції (далі - ПЛР);

11) стадіювання захворювання здійснюється відповідно до системи класифікації Анн Арбор; з прогностичною метою розраховують Міжнародний прогностичний індекс ІРІ;

12) перед призначенням спеціального лікування проводиться загальне обстеження пацієнта та особливо серцево-судинної системи (електрокардіографія, ЕхоКГ, визначенням фракції викиду лівого шлуночка);

13) пацієнтки репродуктивного віку мають бути направлені на консультацію з приводу репродуктивної функції;

14) з метою визначення стадії захворювання проводиться дослідження кісткового мозку (далі - к/м) (дослідження не є обов'язковим, якщо проводиться ПЕТ/КТ);

15) у пацієнтів із вперше діагностованим захворюванням або рецидивом, які отримують радикальне лікування, за можливості, проводиться оцінка перебудов в гені MYC, BCL2 та BCL-6 за допомогою інтерфазного аналізу методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (далі – FISH);

16) у пацієнток з ДВБКЛ репродуктивного віку, за можливості, проводиться сироватковий тест на вагітність; у випадку позитивного результату обговорити можливості подальшого зберігання вагітності;

Бажані:

17) у пацієнтів високого ризику, за можливості проводять КТ з контрастом у поєднанні з ПЕТ/КТ; якщо ПЕТ/КТ вказує на ураження кісток або, к/м, що свідчить про пізню стадію захворювання – біопсія к/м не проводиться; у випадку негативних результатів ПЕТ/КТ її проведення є прийнятним, якщо результати біопсії можуть змінити прогноз та лікування, особливо якщо пропонується менша кількість циклів імунотерапії.

Розділ III. Лікування пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ

1. Положення стандарту

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ здійснюється у ЗОЗ, що надають відповідну спеціалізовану медичну допомогу.

Ведення пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ передбачає мультидисциплінарний підхід за участю лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів онкологів, лікарів гематологів, лікарів з променевої терапії,

лікарів хірургів-онкологів та інших фахівців за показаннями.

2. Обґрунтування

Терапією першої лінії **ПМВКЛ** є комбінація ритуксимабу з циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином і преднізолоном (далі - R-CHOP) або R-CHOP14, або більш інтенсивні режими хіміотерапії (далі - ХТ), такі як DA-EPOCH-R (коригована доза етопозиду, преднізолону, вінкристину, циклофосфаміду, доксорубіцину та ритуксимабу). Проведення консолідуючої радіотерапії медіастинальної зони рекомендоване у пацієнтів, які відповідають на лікування в стандартних дозах (R-CHOP). Можна уникати консолідуючої радіотерапії медіастинальної зони у пацієнтів із повною метаболічною відповіддю (далі - ПМВ) тільки після режиму DA-EPOCH-R. У випадках застосування, консолідуюча радіотерапія медіастинальної зони повинна проводитися в діапазоні доз 30-36 Гр, фракціями по 1,5-2,0 Гр. Молодим пацієнтам, які не досягли адекватної відповіді (тобто менше, ніж часткової відповіді) та демонструють підвищене поглинання ФДГ за результатами ПЕТ/КТ після хіміоімунотерапії, за можливості за умови підтвердження рецидиву біопсією, рекомендована інтенсифікація терапії режимі високодозової хіміотерапії з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (далі – ВДХТ/АТСК).

Ймовірність рецидиву після успішної початкової терапії ПМВКЛ нижча, ніж для інших ДВВКЛ. Стратегії терапії порятунку для пацієнтів із рецидивом/рефрактерністю схожі на такі для нодальних ДВВКЛ та включають спроби реіндукційної терапії не крос-резистентними агентами із подальшою консолідацією в режимі ВДХТ/АТСК у пацієнтів із хіміочутливою формою захворювання. Якщо опромінення не входило до початкової терапії, променеву терапію (далі – ПТ) слід включати в програму терапії порятунку у пацієнтів із рецидивом, ідеально після трансплантації, якщо уражений значний обсяг середостіння або легень. Терапія рецидиву/рефрактерної ПМВКЛ подібна до ДВВКЛ.

Терапія першої лінії для стадії I-II **ПЛЯ** включає шість-вісім циклів R-CHOP кожен 21 день. Якщо не проводиться орхієктомія, уражене яєчко піддається ПТ. Додавання ПТ яєчка з протилежного боку значно знижує або запобігає рецидивам. Доза опромінення для яєчка повинна складати 25-30 Гр у фракціях по 1,5-2 Гр. Таке лікування пов'язане з суттєвим ризиком розвитку гіпогонадізму; тому необхідним є послідовний моніторинг рівня тестостерону та замісна терапія. Як і при нодальних ДВВКЛ, із запровадженням повторної оцінки за допомогою ПЕТ після режиму лікування R-CHOP консолідуюча ПТ рідше застосовується у пацієнтів, які досягли повної ремісії з негативними результатами ПЕТ.

Слід додавати до лікування профілактичну терапію для зниження ризику рецидиву з залученням ЦНС. Можна розглянути два варіанти: найпоширеніший це інтратекальна ХТ метотрексатом (далі - МТХ); альтернативою може бути внутрішньовенна системна ХТ МТХ як частина загального лікування. Терапія пізніх стадій ПЛЯ не відрізняється від стандартного лікування пізніх стадій нодальних ДВБКЛ. Стратегією вибору при лікуванні рецидиву/рефрактерної ПЛЯ є ВДХТ/АТСК, якщо це доцільно.

Найефективнішою монотерапією **ПЛЦНС** є ВДХТ МТХ. Додавання цитарабіну в високих дозах демонструє значне підвищення частоти відповіді та виживаності без невдач лікування. Можливе застосування інших препаратів в поєднанні ВДХТ МТХ, включаючи іфосфамід, тіотепу, прокарбазин, вінкристин і темозоломід. Інтратекальна ХТ може розглядатися у випадку значного ураження менінгеальних оболонок. В якості консолідуючої терапії після ВДХТ МТХ може бути застосована ПТ. Альтернативною стратегією консолідуючої терапії, направленої на запобігання нейротоксичності, уникнення ПТ та покращення наслідків є ВДХТ/АТСК, яка застосовується в складі терапії першої лінії у пацієнтів із ПЛЦНС.

Стандартом оцінки відповіді на лікування є МРТ головного мозку. Для пацієнтів з ураженням слизової ротової порожнини в анамнезі слід додати дослідження СМР (цитологічне дослідження та проточну цитометрію), а також візуалізацію хребта за клінічними показаннями. Для пацієнтів із ураженням СМР та очей в анамнезі показане проведення спеціальних досліджень (наприклад, дослідження СМР або офтальмологічне обстеження). Через рідкісність системної прогресії додаткові методи системної оцінки (наприклад, КТ або ПЕТ/КТ) показані лише у випадку наявності клінічних ознак чи симптомів системної прогресії.

Лікування рецидиву/рефрактерної ПЛЦНС залежить від клінічного статусу, токсичності вже отриманого лікування та тривалості ремісії. Для придатних пацієнтів слід розглянути можливість лікування ВДХТ/АТСК. Променева терапія всього мозку (далі – WBRT) залишається важливим різновидом паліативного лікування для пацієнтів, які не можуть переносити або мають рецидив після високодозової ЦНС-пенетруючої ХТ і не придатні для подальшого проведення ХТ. При використанні ПТ як одномодалної терапії, наприклад WBRT як терапії першої лінії при рецидиві для пацієнтів, що не є кандидатами на ХТ, потрібні більш високі дози опромінення (40-50 Гр, 1,5-1,8 Гр/фракцію). Дози по 36 Гр продемонстрували ефективність як терапія порятунку.

Рекомендоване лікування **ПЛМЗ** включає: 6 циклів R-CHOP, якщо лікування добре переноситься, з подальшою консолідуючою ПТ усієї іпсілатеральної молочної залози (30-36 Гр). У пацієнтів групи високого ризику,

наприклад, із двостороннім ураженням, слід розглядати проведення профілактики, націленої на ЦНС. Для нодальної ДВБКЛ допускається застосування або інтратекального, або внутрішньовенного (далі - в/венно) введення МТХ. Пацієнтки групи особливо високого ризику з двостороннім ураженням молочних залоз можуть потребувати більш інтенсивних режимів ХТ. Для оцінки відповіді на лікування у пацієнтів з ПЛМЗ рекомендованим стандартом є ФДГ-ПЕТ/КТ та застосування критеріїв Лугано 2014 р. Лікування рецидиву/рефрактерної ПЛМЗ така, як і для інших випадків рецидиву ДВБКЛ, із реіндукційною хіміоімунотерапією з подальшим переходом на ВДХТ/АТСК, за можливості, у пацієнтів, які відповідають на лікування.

ПЛК слід лікувати, застосовуючи антрациклін-вмісні режими ХТ в поєднанні з ритуксимабом. Режим R-СНОР ± консолідуєча ПТ залишається стандартним підходом для пацієнтів на будь-якій стадії ПЛК. Діапазон дози ПТ складає 30-40 Гр, залежно від впевненості в досягненні повної ремісії (далі – ПР) шляхом проведення ХТ. Профілактика уражень ЦНС не є рутинно необхідною для цих пацієнтів. Проте точну оцінку (проточна цитометрія СМР і МРТ головного мозку) та профілактику можна рекомендувати пацієнтам з ураженням анатомічних ділянок, розташованих близько до ЦНС (череп та/або хребет). Рецидив з ураженням ЦНС виникає у 7 % таких пацієнтів, особливо в осіб з дисемінованою ДВБКЛ та іншими факторами високого ризику. Наявність патологічних переломів при зверненні асоційована з гіршим наслідком ПЛК. Первинна хірургічна стабілізація патологічного перелому має бути направлена на покращення якості життя (контроль болю, попередження зміщення кісткових уламків, можливість опори; таким чином, первинне хірургічне втручання слід розглядати лише за умови уникнення затримок у проведенні хіміотерапії). Ведення пацієнтів із патологічним переломом передбачає можливе проведення консолідуєчої ПТ (30-40 Гр) зламаної кістки, що може зменшувати біль та потенційно прискорювати загоєння.

Оцінку відповіді після закінчення лікування складно проводити, оскільки кісткові вогнища ураження, що залишаються, виявляються на КТ. Проведення ПЕТ обов'язкове для оцінки відповіді на лікування; проте резидуальне поглинання може зберігатися на ПЕТ та повільно зникати, що свідчить радше про зрощення кістки, ніж про активність захворювання. Новітні методи лікування, такі як режим ВДХТ/АТСК або альтернативна хіміоімунотерапія, рекомендовані лише в разі персистування захворювання, підтвердженого результатами біопсії, або чітких клінічних чи рентгенологічних ознак його прогресування. Слід також брати до уваги довгострокові превентивні заходи для здоров'я кісток у пацієнтів із ПЛК, включаючи оцінку та лікування будь-якого фонового остеопорозу та/або дефіциту вітаміну D.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) лікування пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ визначається віком та станом пацієнта, стадією захворювання, розміром пухлинної маси та можливостей щодо підвищення дози;

2) у випадках високого пухлинного навантаження необхідно вжити запобіжних заходів для попередження синдрому лізису пухлини;

3) слід уникати зниження дози внаслідок гематологічної токсичності;

4) у випадку ризику розвитку фебрильної нейтропенії рекомендоване профілактичне застосування гемопоетичних факторів росту у пацієнтів, які отримують радикальне лікування, та у пацієнтів віком > 60 років;

5) лікування пацієнтів з ПМБКЛ здійснюється згідно з алгоритмом, наведеним у додатку 9 до цього Стандарту; зазвичай призначається комбінована ХТ R-СНОР або R-СНОР14 або більш інтенсивні режими хіміотерапії, такі як DA-EPOCH-R;

основні схеми ХТ для лікування пацієнтів наведено у додатку 10 до цього Стандарту; особливості ПТ наведено у додатку 14 до цього Стандарту;

6) для лікування пацієнтів з ПЛЯ, ПЛК або ПЛМЗ стандартно призначається комбінована ХТ з 6 циклів R-СНОР, що вводяться кожен 21 день в комбінації з ПТ; після 2-4 курсу лікування проводиться проміжне повторне стадіювання за допомогою ПЕТ/КТ або КТ; при отриманні ПЕТ-позитивного результату (DS5) необхідно провести повторну біопсію;

7) для лікування пацієнтів з ПЛЦНС терапією першої лінії є ХТ та WBRT; стандартно призначається ВДХТ із застосуванням МТХ (мінімум 3 г/м² протягом 2-4 годин шляхом швидкої інфузії); алгоритм терапії ПЛЦНС наведено у додатку 13 до цього Стандарту, а прогностична шкала оцінки наведено у додатку 6 до цього Стандарту;

8) для пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ (за виключенням ПЛЦНС) та ПМБКЛ і віком старше 80 років після повного обстеження призначають менш інтенсивну ХТ, наприклад, R-miniСНОР; за необхідності можлива заміна доксорубіцину гемцитабіном, етопозидом або навіть його виключення на початку або після кількох циклів у пацієнтів з порушенням серцевої функції, які ослаблені; пацієнтам з ПЛЦНС можливе проведення ПТ;

9) лікування пацієнтів з ПЛМЗ включає 6 циклів R-СНОР, якщо лікування добре переноситься, з подальшою консолідуючою ПТ усієї іпсилатеральної молочної залози (30-36 Гр); у пацієнтів групи високого ризику, необхідно проведення профілактики, націленої на ЦНС; пацієнтки групи особливо високого ризику з двостороннім ураженням молочних залоз можуть потребувати більш інтенсивних режимів ХТ;

10) пацієнтам з ПЛК будь-якій стадії призначається режим R-СНОР ± консолідуєча ПТ; доза ПТ складає 30-40 Гр, залежно від впевненості в досягненні ПР шляхом проведення ХТ; у пацієнтів із патологічним переломом можливе проведення консолідуєчої ПТ (30-40 Гр) зламаной кістки;

11) пацієнтам групи помірного високого та високого ризику за ІРІ, з підвищеним рівнем ЛДГ та залученням ЦНС, профілактика рецидиву в ЦНС призначається відповідно до додатку 12 до цього Стандарту;

12) пацієнтам з ПЛЯ стадії I-II терапією першої лінії є шість-вісім циклів R-СНОР кожен 21 день; якщо не проводиться орхієктомія, уражене яєчко піддається ПТ у дозі 25-30 Гр у фракціях по 1,5-2 Гр; додавання ПТ яєчка з протилежного боку значно знижує або запобігає рецидивам..

13) пацієнти, інфіковані ВІЛ, зазвичай, отримують таке ж лікування, як і ВІЛ-негативні пацієнти, у поєднанні з антиретровірусною терапією; пацієнти, інфіковані ВГВ, ВГС мають ризик реактивації під час лікування з застосуванням ритуксимабу; таким пацієнтам рекомендована противірусна профілактика або періодичний моніторинг на наявність ДНК ВГВ, ВГС та противірусна терапія у разі реактивації вірусу під час лікування;

14) для виявлення раннього прогресування захворювання проводиться КТ обстеження після трьох-чотирьох циклів (проміжна оцінка) відповідно до додатку 7 до цього Стандарту; діагноз рецидиву/рефрактерності слід підтверджувати за допомогою біопсії перед переходом до терапії другої лінії відповідно; не рекомендується змінювати лікування виключно на основі результатів проміжної візуалізації, якщо немає чітких ознак прогресування;

15) оцінка відповіді на лікування в середині та після завершення ХТ проводиться відповідно до додатку 8 до цього Стандарту; ФДГ-ПЕТ/КТ є рекомендованим стандартом для оцінки після закінчення лікування у пацієнтів з ДВВКЛ;

16) пацієнтів, у яких спостерігається неадекватна відповідь на лікування (менше, ніж часткова відповідь), слід оцінити щодо можливості раннього проведення терапії порятунку;

17) у випадку виявлення залишкової метаболічно активної тканини та у випадку можливості призначення терапії порятунку рекомендовано проведення біопсії;

18) у пацієнтів із підозрою на рецидив на основі даних інструментальних досліджень перед переходом до терапії другої лінії діагноз слід підтверджувати за допомогою біопсії; припустимим є проведення пункційної біопсії як первинного дослідження; пацієнтам, яким планується проведення радикального лікування, слід проводити такі ж обстеження, як і при першому встановленні діагнозу;

19) пацієнтам віком <65-70 років із задовільним ФС та без значних дисфункцій органів, які відповідають на лікування, призначають режими порятунку з ритуксимабом та ХТ з подальшим застосуванням ВДХТ/АТСК; в якості режимів порятунку можуть використовуватися схеми ХТ R-DHAP, R-ICE, R-GDP які є найпоширенішим високодозовими режимами; у пацієнтів з рефрактерним захворюванням, раннім рецидивом або рецидивом після режиму ВДХТ/АТСК можна розглянути можливість аlogenної трансплантації;

20) в якості терапії другої лінії може застосовуватися полатузумаб ведотин в монотерапії або комбінації з бендамустином та ритуксимабом;

21) пацієнти, які не є кандидатами для проведення ВДХТ, можуть лікуватися таким же або іншими режимами порятунку, як R-GEMOX;

22) якщо у пацієнта рецидив розвинувся менше, ніж за 12 місяців, може бути запропоновано: терапія другої лінії, паліативна ПТ або інша паліативна терапія; схеми лікування екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним захворювань наведено у додатку 10 до цього Стандарту.

Розділ IV. Подальше спостереження

1. Положення стандарту

Після проведення спеціального лікування пацієнти з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ потребують тривалого спостереження та перебувають на обліку у лікаря-онколога (лікаря-гематолога). Лікар загальної практики – сімейний лікар сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців.

Під час спостереження пацієнту надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань та підтримку якості життя. За необхідності пацієнт направляється до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

2. Обґрунтування

Існують переконливі докази, що своєчасне виявлення рецидиву захворювання збільшує загальну виживаність пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ. З метою вчасного виявлення рецидивів захворювання та пізніх наслідків протипухлинного лікування необхідно регулярно проводити контрольні обстеження пацієнтів після спеціального лікування.

Через постійно підвищений ризик розвитку вторинних гематологічних та солідних злоякісних новоутворень у таких пацієнтів слід регулярно проводити скринінг на наявність раку.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) проведення після (під час) тривалого системного лікування ретельного збору анамнезу та фізикальне обстеження через кожні 3 місяці протягом першого року після лікування, кожні 6 місяців протягом двох наступних років, а потім 1 раз на рік з особливою увагою до виникнення вторинних пухлин (лімфатичні вузли (далі – ЛВ), печінка, селезінка) або інших віддалених побічних ефектів ХТ;

2) загальний аналіз крові проводяться через 3, 6, 12 та 24 місяці, потім лише за потреби для оцінки підозрілих симптомів або клінічних даних у пацієнтів, яким заплановано подальше лікування;

3) проведення КТ-обстеження у пацієнта через 6, 12 та 24 місяці після завершення спеціального лікування;

4) пацієнти групи високого ризику можуть потребувати більш частих оглядів;

5) не рекомендується проводити ПЕТ-КТ для моніторингу захворювання в період спостереження.

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає що надають медичну допомогу пацієнтам з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ, клінічного маршруту пацієнта (далі - КМП) з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ.
2. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
3. Відсоток випадків екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
4. Вживаність пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

- 1. Наявність у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ, КМП з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ.**

Індикатор ґрунтується на положеннях цього Стандарту медичної допомоги (далі – СМД).

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасного КМП в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному СМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2025 рік – 90%

2026 рік та подальший період – 100%

Інструкція з обчислення індикатора.

ЗОЗ або установа, що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ, розташованим на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з

екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію щодо кількості ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з ДВВКЛ, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ (наданий екземпляр КМП). Джерелом інформації є КМП з екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ, наданий ЗОЗ, що надають медичну допомогу таким пацієнтам.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Відсоток пацієнтів з екстранодальною ДВВКЛ та ПМВКЛ, для яких отримано інформацію щодо медичного стану протягом звітного періоду.

Індикатор ґрунтується на положеннях цього СМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Доцільно обраховувати індикатор окремо для лікарів, які надають первинну медичну допомогу, та для лікарів-онкологів.

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем протягом звітного періоду. У первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, а також наявності або відсутності повторних проявів захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території

обслуговування.

Дані надаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Дані надаються лікарями-онкологами до інформаційно-аналітичних відділів онкологічних закладів, розташованого на території обслуговування.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від усіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів з діагнозом екстранодальна ДВБКЛ та ПМБКЛ, а також тих з них, для яких наведена інформація щодо медичного стану пацієнта впродовж звітного періоду.

Індикатор обчислюється онкологічним ЗОЗ за даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом ДВБКЛ, які перебувають під постійним спостереженням у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря-онколога.

Джерелом інформації є: форма № 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом екстранодальна ДВБКЛ та ПМБКЛ, які перебувають під спостереженням у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря-онколога, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування.

Джерелом інформації є: форма № 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

3. Відсоток випадків екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

Індикатор ґрунтується на положеннях цього СМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування.

Організація, яка надає необхідні вихідні дані: інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру. Індикатор обчислюється онкологічним ЗОЗ за даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування.

Джерелом інформації є: форма 030-6/о та база даних Національного канцерреєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків екстранодальної ДВБКЛ та ПМБКЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о та база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

4. Виживаність пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ.

Індикатор ґрунтується на положеннях цього СМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-, 2-, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності в залежності від статі та стадії захворювання. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток пацієнтів, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. У випадку значної (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнтів, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загально недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності пацієнтів з ДВБКЛ, встановлені в 2019-2023 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України №25 «Рак в Україні, 2022-2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Організація (ЗОЗ), яка надає дані: ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташовані на території обслуговування.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з-під спостереження (відсутні відомості щодо життєвого стану хворого менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), перевіряються.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються пацієнти, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

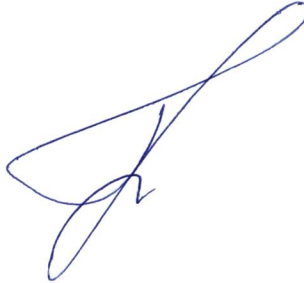
Значення індикатора наводиться у відсотках

Перелік джерел та нормативно-правових актів, використаних при розробці стандарту медичної допомоги

1. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Екстранодальна дифузна В-великоклітинна лімфома та первинна медіастінальна В-клітинна лімфома», 2025 рік. https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.
2. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Діфузна В-великоклітинна лімфома», 2025 рік. https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 січня 1996 року № 10 «Про створення Національного канцер-реєстру України».
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 1997 року № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 грудня 2009 року № 954 «Про затвердження Примірного табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.
8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2013 року № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16 січня 2014 року за № 77/24854.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 6 квітня 2023 року № 643 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей».

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2025 року № 971 «Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

**В.о. директора Департаменту
медичних послуг**



Андрій ГАВРИЛЮК

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(пункт 1 розділу II)

Діагностичне обстеження для пацієнтів з екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ

Основні обстеження				
Фізикальне обстеження	Периферичні лімфатичні вузли, печінка, селезінка			
Лабораторні дослідження	Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, функції нирок та печінки, ЛДГ, сечова кислота			
Серологічні дослідження	Гепатити В (включаючи HBsAg, антитіла anti-HBs та anti-HBc) та С, ВІЛ, серологічні дослідження			
Радіологічна діагностика	КТ шийного відділу, грудної, черевної порожнини та порожнини малого таза, ПЕТ/КТ			
Кістковий мозок	Гістологія			
Додаткові обстеження для окремої нозології				
	ПЛЯ	ПЛЦНС	ПЛМЗ	ПЛК
МРТ головного мозку	Так	Так	Так	Ні ^a
Цитологічне дослідження та проточна цитометрія спинномозкової рідини	Так	Так	Так	Ні ^a
УЗД яєчок	Так	Чоловіки літнього віку так	Ні	Ні
Дослідження за допомогою щільової лампи	Ні	Так	Ні	Ні
Включно з МРТ кісткового ураження	Ні	Ні	Ні	Так

Примітка:

^aлише за умови ураження черепа та/або хребта.

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(пункт 2 розділу II)

**Оцінка ефективності лікування пацієнтів з
екстранодальною ДВБКЛ та ПМБКЛ за шкалою ПЕТ/КТ
(критерії Дювіль/Deauville score, 5 PS)**

- 1 - відсутнє поглинання;
 - 2 - поглинання $\leq$ середостіння;
 - 3 - поглинання $>$ середостіння, але $\leq$ печінки;
 - 4 - помірно підвищене поглинання, порівнюючи з печінкою;
 - 5 - значно підвищене поглинання, порівнюючи з печінкою, та/або нові вогнища поглинання.
-

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(пункт 1 розділу II)

Класифікація та стадіювання лімфом Анн-Арбор

Стадія	
I	Ураження однієї лімфатичної зони (I) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа або зони (IE)
II	Ураження двох або більше лімфатичних зон з одного боку від діафрагми (II) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа чи зони та однієї або більше лімфатичної зони з одного боку від діафрагми (IIE)
III	Ураження лімфатичних зон з обох боків від діафрагми
IV	Дифузне чи дисеміноване ураження одного або більше екстралімфатичного органа з або без ураження лімфатичних тканин

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(пункт 2 розділу II)

Міжнародний прогностичний індекс—ІРІ

Міжнародний прогностичний індекс—ІРІ		
Фактори ризику	Вік > 60 років Рівень ЛДГ сироватки > норми Стадія III–IV ФС 2–4 Екстранодальні ділянки >1	
Категорії ризику	Низький	0-1
	Помірно низький	2
	Помірно високий	3
	Високий	4-5
Міжнародний прогностичний індекс, адаптований за віком—aaІРІ—у пацієнтів віком ≤60 років		
Фактори ризику	Рівень ЛДГ сироватки > норми Стадія III–IV PS 2-4	
Категорії ризику	Низький	0
	Помірно низький	1
	Помірно високий	2
	Високий	3

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(пункт 2 розділу II)

**Система стадіювання Міжнародної групи дослідження екстранодальних
лімфом (IELSG) для ДВБКЛ кісткової тканини**

Поширеність лімфоми	IELSG Стадія
Одне кісткове ураження	IE
Одне кісткове ураження із залученням регіонарних лімфовузлів	IIЕ
Мультифокальне захворювання в одній кістці або вогнища в багатьох кістках при обмеженні захворювання тільки скелетом (без залучення лімфовузлів чи внутрішніх органів) ^a	IVE
Дисемінована лімфома з щонайменше одним кістковим вогнищем	IV

Примітка:

^aтакож називається *мультифокальна остеолімфома або поліоссальна лімфома*

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 7 пункту 3 розділу ІІІ)

**Прогностична шкала Міжнародної групи дослідження екстранодальних
лімфом (IELSG) для ПЛЦНС**

Перемінна	Сприятлива характеристика (значення «0»)	Несприятлива характеристика (значення «1»)
Вік (у роках)	<60	> 60
Оцінка ФС ECOG	0-1	> 1
Рівень лактатдегідрогенази в сироватці	У нормі	Підвищений
Рівень білка в спинномозковій рідині	У нормі	Підвищений
Ураження глибоких ділянок ЦНС ^a	Ні	Так

Примітка:

Оцінка IELSG 0-1, низький ризик; 2-3, помірний ризик; 4-5, високий ризик.

ПЛЦНС, первинна лімфома центральної нервової системи; ФС ECOG, функціональний статус за класифікацією Східної об'єднаної онкологічної групи; ЦНС, центральна нервова система.

^aГлибокі ділянки включають мозолисте тіло, базальні ганглії, стовбур головного мозку та мозочок.

Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 14 пункту 3 розділу III)

**Методика проведення та опису комп'ютерної томографії
при злоякісних лімфомах**

Найважливішу роль при первинній діагностиці та оцінці ефективності лікування пацієнтів із злоякісними лімфомами має КТ, яка дозволяє встановити локалізацію уражених ЛВ та наявність ураження органів, точно визначити розміри вогнищ ураження. КТ-обстеженню підлягають шия, органи грудної порожнини, ОЧП та малого тазу з внутрішньовенним болюсним введенням контрастної речовини з метою визначення двох діаметрів (найбільшого та перпендикулярного до нього) максимум 6 домінуючих та 4 не домінуючих ЛВ та розмірів вогнищ уражень, а також оцінювальних вогнищ (плеврит, перикардит, асцит, ураження кісток, проростання стінок органів, плеври, перикарду тощо), розмірів селезінки, печінки. Рекомендована доза контрастної речовини – 1,0-1,5 мл/кг.

При описанні КТ-знімків пацієнтів із злоякісними лімфомами обов'язкове визначення домінуючих, не домінуючих та оцінювальних вогнищ.

Домінуючими вогнищами вважаються 6 груп ЛВ, лімфатичних утворень або екстранодальних вогнищ ураження. Вогнища вимірюються в 2-х перпендикулярних вісях та повинні мати розмір понад 1,5 см завдовжки та понад 1,0 см в поперечнику.

Інші вогнища відносяться до не домінуючих.

Оцінювальні вогнища або зони – це ті вогнища або зони, які оцінюються об'єктивно (є/немає, зменшилося/збільшилося). Наприклад: плеврит, асцит, інфільтрація, кісткові деструкції, ураження м'язів ШКТ та шкіри.

Серед ЛВ межистіння слід виділяти наступні групи:

- верхні паратрахеальні;
- нижні паратрахеальні;
- аортопульмональні;
- преваскулярні;
- трахео-бронхіальні (парааортальні, зліва вздовж низхідної частини аорти, справа вздовж діафрагмального нерва);
- біфуркаційні;
- параезофагеальні;
- ЛВ коренів легенів (перибронхіальні, інтрапульмональні);
- верхньодіафрагмальні.

Важливою умовою об'єктивізації оцінки ефективності лікування є не тільки опис в динаміці тих же самих ЛВ та вогнищ ураження, але й виконання КТ в однакових режимах і обсягах та, бажано, одним дослідником. Стандартизоване визачення ЛВ наведено у таблиці.

У результаті використання методики проведення та опису КТ у пацієнтів із злоякісними лімфомами вдається більш точно встановити стадію захворювання та визначити відсоток регресії пухлини на тому чи іншому етапі лікування. Стадія була змінена на більш поширену у 15 % пацієнтів.

Практична схема опису лімфовузлів за даними КТ

Локалізація лімфатичних вузлів		Розміри	Площа
Домінуючі вогнища			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
Недомінуючі вогнища			
1			
2			
3			
4			
Оцінювальні вогнища			
Загальна площа:			

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 15 пункту 3 розділу III)

**Оцінка ефективності лікування хворих на екстранодальну дифузну В-
великоклітинну лімфому та первинну медіастінальну В-клітинну лімфому
(за критеріями CHESON 1999, CHESON 2007).**

Повна відповідь (далі - ПВ) характеризується такими критеріями:

1. Повне зникнення усіх клінічних ознак захворювання, а також симптомів, пов'язаних із основним захворюванням; нормалізація біохімічних показників (ЛДГ). Нормалізація розмірів лімфовузлів та усіх лімфатичних органів.
2. Якщо розміри лімфовузлів до початку терапії складали більше ніж 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до 1,5 см. Якщо розміри уражених лімфовузлів складали від 1,1 до 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до менш ніж 1 см або зменшення розмірів лімфовузлів та лімфатичних органів в сумі більш ніж на 75 %.
3. Якщо на момент встановлення діагнозу було зареєстровано збільшення селезінки на основі даних КТ (УЗД), то при встановленні ПВ необхідно отримати дані про зменшення розмірів селезінки, а також відсутність даних про збільшення при пальпації. Повна нормалізація розмірів селезінки може не досягатися, оскільки спленомегалія може бути наслідком анатомічних особливостей пацієнта, використання гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (далі - Г-КСФ) або мати інші причини. Відсутність нодального ураження селезінки. Зменшення в розмірах інших органів, які були збільшені при встановленні діагнозу лімфоми (наприклад, печінка, нирки).
4. Якщо на момент встановлення діагнозу зареєстровано ураження КМ, то при повторній оцінці необхідно отримати дані про відсутність ураження КМ шляхом дослідження аспірата та/або біопсії, виконаних в тих же місцях, що й при початковому дослідженні. Розмір біоптату, забраного голкою для біопсії кісткового мозку розміру 8G або 11G, повинен бути не менше 20 мм в найбільшому вимірі. Немає необхідності виконання ІФТ, молекулярних або цитогенетичних досліджень.

Повна відповідь непідтверджена (далі - ПВн)

Визначення ПВн застосовується до пацієнтів, у яких виявлені критерії 1 та 3 з визначення ПВ, однак, виявляється одна з наступних особливостей:

1. Розмір резидуальних лімфовузлів більше, ніж 1,5 см по максимальному діаметру або зменшення більше, ніж на 75 %.
2. Сумнівні дані при дослідженні аспірату та/або біопсії КМ: підвищена кількість або скопичення лімфоцитів, однак, без ознак атипії.

Часткова відповідь (далі - ЧВ)

Характеризується одним із перерахованих критеріїв:

1. >50 % зменшення в діаметрі 6-ти лімфовузлів найбільших розмірів або лімфоїдних зон. При цьому необхідною умовою є:
 - оцінка як мінімум в двох перпендикулярних розмірів;
 - по можливості вони повинні бути в різних зонах тіла пацієнта з включенням медіастинальної та ретроперитонеальної зони;
 - відсутність збільшення в розмірах інших лімфатичних лімфовузлів, печінки або селезінки.
2. Зменшення в розмірах вогнищ в селезінці або печінці, принаймні, на 50 %.
3. Стан КМ не має значення при оцінці ЧВ, оскільки цей показник відноситься до невимірювальних. Однак, якщо є ураження КМ, то необхідно вказати приналежність патологічних клітин (наприклад, малі лімфоцити з розщепленим ядром тощо).
4. Відсутність ураження нових ділянок.

Стабілізація захворювання (далі - СЗ)

1. Не отримано повної або часткової відповіді.
2. Відсутні ознаки прогресування захворювання.

Прогресія захворювання

1. >50 % збільшення в діаметрі хоча б одного лімфатичного лімфовузла.
2. Поява нових вогнищ ураження під час терапії або після її закінчення.

Критерії відповіді на лікування у пацієнтів із злоякісними лімфомами, згідно з рекомендаціями **Міжнародної групи по дослідженню лімфом за CHESON, 2007**

Повна відповідь

Повне зникнення усіх визначених ознак захворювання, а також симптомів захворювання, якщо такі були перед початком лікування:

1. Якщо не було перед початком лікування ПЕТ- або ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування резидуальна маса може бути будь-яких розмірів при ПЕТ-негативному дослідженні.
2. Якщо ПЕТ не проводилася або була негативна, ЛВ, які були більше 1,5 см, повинні зменшитися до 1,5 см в найбільшому діаметрі, а якщо від 1,1 та до 1,5 см в найбільшому діаметрі та більше 1,0 см в найкоротшому діаметрі – повинні зменшитися до 1,0 см в короткому діаметрі після лікування.
3. Селезінка та/або печінка – якщо вони були збільшені перед лікуванням пальпаторно або по КТ, не повинні визначатися (такими ж методами), а ЛВ, пов'язані з лімфою, повинні зникнути. При цьому визначення ураження селезінки часто складне внаслідок того, що нормальна за розмірами селезінка може бути уражена лімфою, а збільшена селезінка може відображати особливості анатомії, ОЦК, використання Г-КСФ, а також за іншими причинами, не пов'язаними з лімфою.
4. Якщо КМ був уражений перед лікуванням – повторна біопсія КМ, розмір біоптату повинен бути більше 20 мм в найбільшому вимірі. При відсутності даних щодо ураження кісткового мозку при морфологічному дослідженні проводиться ІГХД. При негативних даних ІГХД рекомендується виконання проточної цитометрії. За наявності патологічного клону лімфоцитів відповідь не вважається повною.
5. Поняття ПВн відсутнє для пацієнтів, яким проводилося ПЕТ, окрім тих пацієнтів, у яких після терапії наявні вогнища невизначеного генезу в кістковому мозку.

Часткова відповідь

1. Зменшення суми діаметрів 6 найбільших домінантних вогнищ за 2-ма перпендикулярними діаметрами; по можливості вибирати вогнища з різних областей тіла та включати медіастинальні і ретроперитонеальні області.
2. Відсутність збільшення розмірів інших вогнищ, печінки та селезінки.
3. >50 % зменшення суми діаметрів (для одного ЛВ найбільшого поперечного діаметра); відсутність збільшення розмірів печінки або селезінки.
4. КМ необхідно оцінювати, якщо він був уражений до лікування.
5. Пацієнти, які досягли ПВ за вище перерахованими критеріями, але мають ураження КМ.
6. Відсутність нових вогнищ захворювання:
якщо не проводився перед лікуванням ПЕТ або не було ФДГ- позитивних вогнищ – після лікування ПЕТ може бути позитивним мінімум в 1-му вогнищі ураження;

якщо ПЕТ не проводилося перед початком лікування або лімфома була ПЕТ-негативна, для оцінки відповіді на лікування застосовуються КТ критерії відповіді на лікування Cheson 1999.

Стабілізація захворювання

1. Не відповідає критеріям ПВ, ЧВ, але й не відповідає прогресії захворювання.
2. Пацієнтам, яким ПЕТ на початку не проводилося, або лімфома була ПЕТ – негативна: оцінювати результати тільки за даними КТ (критерії відповіді на лікування Cheson 1999).
3. ПЕТ позитивні вогнища співпадають з такими на момент встановлення діагнозу.

Рецидив захворювання (після ПВ)/Прогресія захворювання (після ЧВ, СЗ)

1. Поява нових вогнищ більше 1.5 см в будь-якому діаметрі під час або після лікування, навіть якщо інші вогнища зменшуються в розмірах. Підвищене накопичення ФДГ в областях, які раніше не вважалися ураженими, прогресією або рецидивом тільки після підтвердження іншими методами (біопсія). У пацієнтів з лімфомою без ураження легень, нові позитивні вогнища частіше всього доброякісні, тому терапевтичне лікування не повинно базуватися тільки на ПЕТ без пухлин грудної залози.
 2. >50 % збільшення суми діаметрів більше, ніж одного ЛВ або >50 % збільшення максимального діаметра ЛВ, короткий діаметр якого був більше 1 см.
 3. ПЕТ-позитивні вогнища, які були позитивні перед лікуванням.
 4. Виявлення ПЕТ позитивних вогнищ, які на початку лікування були менше 1,5 см в найбільшому діаметрі, та були ПЕТ негативними.
 5. Вимірювальні екстранодальні вогнища повинні оцінюватися за аналогією з лімфатичними вузлами. Селезінка вважається лімфовузлом.
 6. Якщо захворювання можна оцінити тільки якісно, наприклад, плевральний ексудат або ураження КМ, фіксується тільки його наявність або відсутність.
-

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 5 пункту 3 розділу III)

Алгоритм терапії першої лінії у пацієнтів з ПМВКЛ

Терапія першої лінії^a

Спостереження

Оптимальна терапія ПМВКЛ^c першої лінії є більш суперечливою, ніж терапія інших субтипів. Найчастіше застосовні варіанти лікування вказані нижче

ЕPOCH, скоригований за дозою + ритуксимаб (DA-EPOCH-R) x 6 циклів або RCHOP x 6 циклів або RCHOP-14 x 4 або 6 циклів

Повторне стадіювання за даними ПЕТ/КТ

Повна відповідь^d
{ПЕТ негативна [5PS 1-3]}^b

- Після DA EPOCH x 6 циклів або R-CHOP-14 6 циклів
- ▶ Спостереження
- Після R-CHOP x 6 циклів
- ▶ ПТЗМ або Спостереження
- Після R-CHOP x 4 цикли
- ▶ Потім консолідація з ICE (3 цикли ± ритуксумаб)

Клінічне та лабораторне кожні 3-6 міс 5 років, потім за клінічними показаннями Візуалізація^e з контрастом не частіше ніж кожні 6 міс 2 роки після завершення лікування, потім лише за показаннями

Рецидив

Часткова відповідь^d
ПЕТ позитивна (5 PS 4)^{b,e}

Повторити біопсію^f

Негативна

Позитивна

ПТЗМ потім повторне стадіювання з ПЕТ/КТ або Рецидив/рефрактерна терапія захворювання

Рецидив/рефрактерна терапія:

Пемпролізумаб або

лікувати як рецидив рефракторне DLBCL
• > 12 міс
• ≤ 12 міс

Прогресування захворювання^d
(ПЕТ позитивна [5 PS 5])^b

Повторити біопсію^f

Примітки:

^aрозглянути профілактику щодо синдрому пухлинного лізису та розгляньте моноклональні антитіла та вірусну реактивацію;

^bПЕТ/КТ слід інтерпретувати за допомогою ПЕТ-5PS (критерії Довіль/Deauville score, що наведено у додатку 2 до цього Стандарту);

^cПМВКЛ можна визначити як клінічне захворювання, яке має первинне вогнище захворювання в передньому середостінні разом з іншими ділянками або без них, і має гістологію ДВВКЛ. Для встановлення діагнозу потрібна клінічна патологічна кореляція. Ознаки ПМВКЛ збігаються з лімфомою сірої зони середостіння, які мають проміжні ознаки між лімфомою Ходжкіна і ПМВКЛ і мають унікальні діагностичні характеристики;

^dкритерії відповіді Лугано для неходжкінської лімфони;

^e стійкі позитивні маси за даними ПЕТ/КТ наприкінці лікування після DAEPON-R (5-PS 4 візуалізація демонструють мінімальне поглинання над печінкою) можна спостерігати (за допомогою подальшого сканування) без біопсії;

^f залишкові утворення середостіння є поширеними; після лікування потрібна ПЕТ/КТ.

^g Контрольна візуалізація використовується для моніторингу безсимптомних пацієнтів. Якщо місце захворювання можна візуалізувати лише на ПЕТ/КТ (ЕГ кістки), доречно продовжити ПЕТ-КТ для спостереження.

Додаток10
до Стандартів медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 5 пункту 3 розділу ІІІ)

Схеми ХТ, що використовуються для лікування ДВВКЛ та ПМВКЛ

Медикаментозне лікування проводиться у відділенні онкогематології

Назва схеми	Склад схеми та дози
R-CHOP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-ICE	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1 Етопозид 60 мг/ м ² в/в 1 год 1-5 дні Іфосфамід 5000 мг/ м ² в/в 1 год 1-5 дні Карбоплатин АUC 5 (max. 800 мг) 2-й день Месна 5000 мг/ м ² в/в 1 год (разом з іфосфамідом), пізніше 2000 мг/ м ² кожні 3 год впродовж 24 год Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-MPV з цитарабіном	Ритуксимаб 500 мг/ м ² в/венно в 1-й день Метотрексат 3,5 г/ м ² в/венно в 2-й день – 7 циклів Вінкрестин 1,4 мг/ м ² (макс – 2,8 мг) в/венно в 2-й день – 7 циклів Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально в 1-7 дні – 1, 3, 5,7 цикли Цитарабін 3 г/ м ² в/венно №2 через 21день після завершення основного циклу або променевої терапії– 3 цикли кожні 30 днів
R-Da-EPOCH	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Етопозид 50 мг/ м ² в/венно 1-4 дні, тривала інфузія Доксорубіцин 10 мг/ м ² в/венно 1-4 дні, тривала інфузія Вінкрестин 0,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-4 дні, тривала інфузія Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 5-й день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально -5 дні

	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Леналідомід	25 мг перорально щодня дні 1-21 28-денного курсу
Метотрексат	Метотрексат 8 г/ м ² . або 3-3.5 г/ м ² . Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Метотрексат/цитарабін інтратекальне введення	Метотрексат 12мг/цитарабін 40мг інтратекально в день 1 кожного курсу терапії
Високі дози метотрексату (8 г/ м²) в комбінації з ритуксимабом	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Метотрексат 8 г/ м ² Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Високі дози метотрексату (8 г/ м²) в комбінації з ритуксимабом та темозоломідом	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Метотрексат 8 г/м.кв. в/венно 1 день Темозоломід 150 мг/ м ² . р.о. в 1-й день. Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Високі дози метотрексату (3.5 г/ м²) в комбінації з ритуксимабом	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Метотрексат 3-3.5 г/ м ² Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Високі дози метотрексату (3.5 г/ м²) в комбінації з ритуксимабом та темозоломідом	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Метотрексат 3-3.5 г/ м ² . в/венно 1 день Темозоломід 150 мг/ м ² перорально в 1-й день. Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
MATRix	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно день 1, 6 Метотрексат 3-3.5 г/ м ² в/венно 2 день Цитарабін 2000 мг/ м ² дні 3, 4 Тіотепа 30 мг/ м ² день 5 Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Темозоломід	150мг/ м ² в 1-й день перорально Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

Високі дози метотрексату (3.5 г/ м²) в комбінації з ритуксимабом та ібрутинібом	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день 1-го курсу, всі наступні курси – 500мг/м.кв. в 1-й день Метотрексат 3-3.5 г/ м ² в/венно 1 день Ібрутиніб 560мг/ м ² перорально щодня. Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Ібрутиніб	560мг перорально щодня
Ритуксимаб з темозоломідом	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Темозоломід 150мг/ м ² в 1-й день перорально Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Пеметрексет	900мг/ м ² в/венно в 1 день Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Ритуксимаб з леналідомідом	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Леналідомід 20мг перорально 6 курсів. Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Помалідомід	Помалідомід 4мг перорально протягом 21 дні, дексаметазон 40 мг перорально щотижня. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Високі дози цитарабіну	Цитарабін 3 г/м.кв. в/венно в 1-й день Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
DHAP±R	Дексаметазон 40 мг перорально – в день 1-4 Цисплатин 100 мг/м ² - в день 1 Цитарабін 2 г/м ² – в день 2 ± Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
GDP±R	Гемцитабін 1000 мг/м ² – в день 1, 8 Цисплатин 75 мг/м ² – в день 1 Дексаметазон 40 мг п.о. – в день 1-4 ±Ритуксимаб 375 мг/м ² - в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.

ESHAP±R	Етопозид 40 мг/м ² /день – в день 1,2,3,4 Цисплатин 25 мг/м ² /день – в день 1,2,3,4 Цитарабін 2000 мг/м ² – в день 5 Метилпреднізолон 500 мг – в день 1,2,3,4,5 ±Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1. Проводиться кожні 21-28 днів (залежно від відновлення гематологічних показників).
GemOx±R	Гемцитабін 1000 мг/м ² – в день 1 Оксаліплатин 100 мг/м ² – в день 1 ±Ритуксимаб 375 мг/м ² Проводиться кожні 14 днів. (рекомендовано продовжити до 21 днів, засновуючись на токсичності)
MINE±R	Іфосфамід 4 г/м ² Мітоксантрон 8 мг/м ² – в день 1 Етопозид 65 мг/м ² /день – в день 1,2,3 ±Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1.
CEOP±R	Циклофосфамід 750 мг/м ² – в день 1 Етопозид 150 мг/м ² – в день 1 100 мг/м ² – в день 2,3 Вінкрестин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) – в день 1 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1,2,3,4,5 ±Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
R-mini-CHOP	Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Доксорубіцин 25 мг/м ² – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м ² (макс. 1 мг) – в день 1 Циклофосфамід 400 мг/м ² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м ² п.о. – в день 1-5 Проводиться кожен 21 день.

Додаток 11
до Стандарту медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 3 пункту 3 розділу II)

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-ВООЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	—
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність з зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Пацієнт помирає	0		

Додаток 12
до Стандартів медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 11 пункту 3 розділу ІІІ)

Профілактика рецидиву з залученням центральної нервової системи

Пацієнти групи помірного високого та високого ризику за ІРІ, особливо ті, хто має більше, ніж одну екстранодальну уражену ділянку чи підвищений рівень ЛДГ, мають вищий ризик виникнення рецидиву із залученням ЦНС. Ураження яєчок, нирок та наднирників оцінювалось як додатковий фактор ризику. У цих групах слід рекомендувати проведення профілактики рецидиву із залученням ЦНС. Перебудова гена МУС асоційована з високим ризиком рецидиву з залученням ЦНС.

Додаткові показання для профілактики ЦНС незалежно від оцінки ризику ЦНС

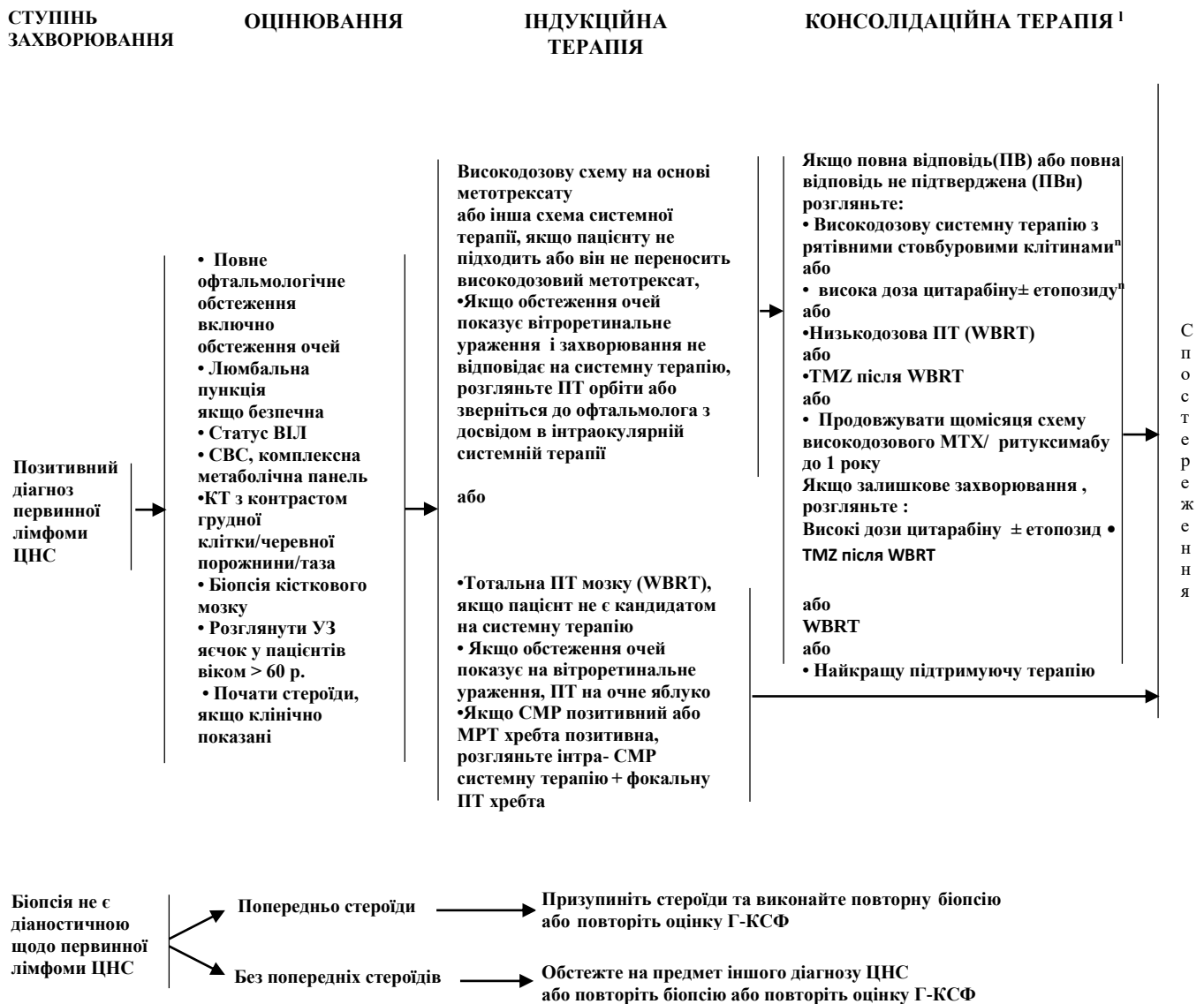
1. Лімфома яєчка.
2. HGBL з транслокаціями МУС та BCL2 та/або BCL6 HGBL, NOS.
3. Первинна ДВБКЛ шкіри з локалізацією на нижніх кінцівках.
4. Стадія ІЕ ДВБКЛ молочної залози.
5. Залучення нирок чи надниркових залоз.

Варіанти профілактики рецидиву ЦНС:

1. Системні високі дози метотрексату (3-3,5 г/м² протягом 2-4 циклів) під час або після курсу лікування
 2. Інtrateкально метотрексат та/або цитарабін (4-8 доз) під час або після курсу лікування
-

Додаток 13
до Стандартів медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 7 пункту 3 розділу ІІІ)

Алгоритм лікування первинної лімфоми ЦНС



ПОДАЛЬШІ ДІЇ

РЕЦИДИВ ЧИ РЕФРАКТЕРНА
ПЕРВИННА ЛІМФОМА ЦНС

ЛІКУВАННЯ

МРТ головного мозку:
кожні 3 міс. до 2-х років
кожні 6 міс. до 5 р.
потім щороку до нескінченності

Для пацієнтів з попередніми захворюваннями хребта, одночасна візуалізація хребта та люмбальна пункція за показаннями

Для пацієнтів з попередніми ураженням очей, одночасне офтальмологічне спостереження за клінічними показаннями

Попередня ПТ всього мозку

Попереднє лікування високими дозами метотрексату без попередньої ПТ

Попередня ВДХТ із забором СКК

Попередня відповідь була тривалою (≥12 міс)

Відсутність відповіді або коротка тривалість (<12 місяців)

Попередня відповідь була тривалою (≥12 міс)

Відсутність відповіді або коротка тривалість (<12 місяців)

Розглянути системну терапію (системна і/або інтратекально) АБО
Розглянути ВДХТ із забором СКК АБО
Розглянути місцеве опромінення АБО
Паліативний/підтримуюча терапія

Повторне лікування високими дозами метотрексату ± інша системна терапія АБО
Інша системна терапія АБО
Розглянути ВДХТ із забором СКК АБО
Паліативна/підтримуюча терапія

Інша системна терапія АБО
ПТ головного мозку або ПТ залученої ділянки ± інша системна терапія АБО
Розглянути ВДХТ із забором СКК АБО
Паліативна/підтримуюча терапія

Розглянути ВДХТ із забором СКК АБО
Інша системна терапія АБО
Паліативна/підтримуюча терапія

ПТ головного мозку або ПТ залученої ділянки АБО
Інша системна терапія АБО
Паліативна/підтримуюча терапія

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПЕРВИННОЇ ЛІМФОМИ ЦНС

	Схеми вибору	Інші рекомендовані вимоги	Корисні за певних обставин
Індукційна терапія	Системна терапія 1. Висока доза метотрексату 8 г/м² у поєднанні з наступним: ритуксимаб; ритуксимаб і TMZ 2. Високі дози метотрексату 3,5 г/м² у поєднанні з наступним і розглянути WBRT: вінкристин, прокарбазин та ритуксимаб (R-MPV); TMZ + ритуксимаб.	Високодозовий метотрексат/цитарабін/тіотепа/ритуксимаб	Інтра-СМР терапія Якщо СМР позитивний або МРТ хребта позитивна Метотрексат Цитарабін Ритуксимаб - внутрішньочна терапія Пацієнт не підходить або не переносить високодозовий метотрексат Інші рекомендовані схеми" для лікування рецидиву або рефрактерного захворювання
Консолідаційна терапія	Високодозова системна терапія з рятівними стовбуровими клітинами цитарабін + тіотепа потім кармустин + тіотепа; тіотепа, бусульфан і циклофосфамід Високодозовий цитарабін + етопозид Високодозовий цитарабін	Відсутні	Щомісячна підтримка: Високодозовий метотрексат (3,5 г/м² до 8 г/м²) ± ритуксимаб Ритуксимаб TMZ (після WBRT)
Рецидив або рефрактерне захворювання	Відсутні	Повторне лікування високодозовим метотрексатом: з або без ритуксимабу з ритуксимабом і ібрутинібом Ібрутиніб	Розглянути високодозову системну терапію з реінфузією АТСК у відповідних пацієнтів Високодозовий цитарабін + етопозид потім тіотепа +

	Схеми вибору	Інші рекомендовані вимоги	Корисні за певних обставин
		TMZ Ритуксимаб ± TMZ Леналідомід ± ритуксимаб Високодозовий цитарабін Пеметрексед Помалідомід	бусульфан + циклофосфамід Щодо інтра-CSF терапії див. Індукційна терапія вище

Додаток 14
до Стандартів медичної допомоги
«Екстранодальна дифузна В-
великоклітинна лімфома та первинна
медіастінальна В-клітинна лімфома»
(підпункт 5 пункту 3 розділу ІІІ)

Особливості променевої терапії для головного мозку та спинного мозку

Первинна лімфома ЦНС

ПТ всього мозку, як правило, не проводиться на початку лікування пацієнтам, які отримують системну терапію

Дозування ПТ:

При застосуванні низькодозової ПТ слід обмежитись 23,4 Гр фракціями по 1,8 Гр після повної відповіді на системну терапію.

Якщо відповідь не повна, розгляньте можливість проведення ПТ на весь мозок до 30-36 Гр з подальшим опроміненням на обмежену ділянку до 45 Гр або вогнищевим опроміненням тільки на залишкові явища захворювання.

Для пацієнтів, які не є кандидатами на системну терапію:

ПТ всього мозку в дозах 24-36 Гр з подальшим збільшенням до загальної дози 45 Гр.
