

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

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНА
ТА РЕЦИДИВУЮЧА ФОЛІКУЛЯРНА ЛІМФОМА

Загальна частина**Діагноз: Фолікулярна лімфома**

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

C82 Фолікулярна (нодулярна) неходжкінська лімфома**Розробники**

Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Алексик Олена Михайлівна	старший науковий співробітник державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
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 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;

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	провідний науковий співробітник 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:

Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділу радіаційної гематології державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор.
Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління Справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України;

Дата оновлення стандарту - 2028 рік

Список скорочень

АТСК	аутологічна трансплантація стовбурових клітин
ВГВ	вірус гепатиту В
ВГС	вірус гепатиту С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
Г-КСФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
КМ	кістковий мозок
КТ	комп'ютерна томографія
КС	клінічна стадія
ЛВ	лімфатичний вузол
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ОЧП	органи черевної порожнини
ПВ	повна відповідь
ПВн	повна відповідь непідтверджена
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
п.з.	поле зору
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТ	променева терапія
ПТЗЛ	променева терапія залучених лімфовузлів
ПТЗП	променева терапія залучених полів
СЗ	стабілізація захворювання
СМД	стандарт медичної допомоги
УЗД	ультразвукове дослідження
ФДГ	фтордезоксиглюкоза
ФЛ	фолікулярна лімфома
ХТ	хіміотерапія
ЧВ	часткова відповідь
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
alloSCT	алогенна трансплантація стовбурових клітин
ASCT	аутологічна трансплантація стовбурових клітин
В	бендамустин
В2М	β 2-мікроглобулін
CHOP	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон
CVP	циклофосфамід, вінкрестин, преднізолон
DAT	прямий антиглобуліновий тест або пряма проба Кумбса
FLIPI 1-2	Міжнародний прогностичний індекс для фолікулярних лімфом 1-2
FLIPI 2	Міжнародний прогностичний індекс для фолікулярних лімфом 2
G	обінутузумаб
IgG	імуноглобулін G
PRIMA-PI	прогностичний індекс PRIMA
R	ритуксимаб

Форма № 003-6/о	форма первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09 грудня 2020 року № 2837), зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 697/21010
Форма № 003/о	форма первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого №_» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29), зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 662/20975
Форма № 025/о	форма первинної облікової 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 у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982
Форма № 030-6/о	форма первинної облікової 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
Вкладний листок № 2 до Форми № 025/о	вкладний листок №2 до форми первинної облікової документації № 025/о «Щорічний епікриз на диспансерного хворого», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 зі змінами та доповненнями внесеними наказами Міністерства охорони здоров'я України від 28 лютого 2020 року № 587 та від 17 листопада 2021 року за № 2555

Розділ І. Організація надання медичної допомоги пацієнтам із фолікулярною лімфомою

1. Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнтам з фолікулярною лімфомою (далі - ФЛ) надається у закладах охорони здоров'я (далі - ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу та потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, які спеціалізуються на злоякісних новоутвореннях лімфатичної системи та крові, та включає: лікаря-гематолога, лікаря-онколога, лікаря з радіаційної онкології та інших спеціалістів за потреби.

Лікарі різних спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів ФЛ з метою раннього виявлення та скерування 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.

Усі можливі варіанти лікування повинні обговорюватись з пацієнтом у такий спосіб, який буде зрозумілим йому та буде враховувати його індивідуальний культурний та освітній рівень. Особливо важливим є обговорення мети, яка буде поставлена при виборі схеми лікування.

2. Обґрунтування

При ФЛ немає єдиних стандартів лікування як при першому зверненні пацієнта, і при рецидивах захворювання. Вибір програми лікування в кожному конкретному випадку повинен ґрунтуватися на факторах, пов'язаних з пацієнтом (вік, супутні захворювання, переваги пацієнта) та із самим захворюванням (пухлинна маса, ознаки трансформації, попереднє лікування та термін його проведення).

Рання діагностика та початок лікування пацієнтів з ФЛ сприяє попередженню інвалідизації, покращенню якості життя пацієнтів. На теперішній час ФЛ є не виліковним захворюванням, але індивідуальний підхід до лікування, який базується на призначенні терапії залежно від стадії та факторів ризику, наявності критеріїв для початку терапії, корекції лікування на проміжних етапах на підставі результатів проміжної оцінки відповіді на лікування дозволяє продовжити безрецидивну та загальну виживаність пацієнтів.

Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в онкології. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного виду злоякісних пухлин дозволяють суттєво поліпшити стан пацієнта та зменшити витрати на медичну допомогу.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) пацієнти з підозрою на ФЛ з метою встановлення діагнозу та призначення лікування направляються до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ФЛ;

2) пацієнти і, за згодою, члени сім'ї/законні представники, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, плану обстеження, лікування та подальшого спостереження;

3) забезпечення пацієнтам з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування адекватного знеболення, проведення інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я;

4) надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне протипухлинне лікування, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Розділ II. Діагностика фолікулярної лімфоми

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагноз встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на основі збору анамнестичних даних, фізикального обстеження, лабораторних, радіологічних методів дослідження та за результатами морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення.

ФЛ може бути запідозрена у пацієнта зі збільшеними лімфатичними вузлами, після виключення інфекційного процесу, наявністю скарг на лихоманку вище 38°C без наявності інфекційного захворювання, втрату ваги більш ніж на 10%, профузну нічну пітливість. Такі пацієнти мають бути направлені до лікаря-гематолога або лікаря-онколога.

2. Обґрунтування

Рання та точна діагностика ФЛ з подальшим призначенням індивідуального лікування є запорукою досягнення максимально можливих результатів терапії.

Первинне обстеження повинне включати аспірацію та біопсію кісткового мозку (далі - КМ) в достатньому об'ємі (мінімум 20 мм) та комп'ютерну томографію (далі - КТ) шийного відділу, грудної та черевної порожнини, що наведено у додатку 1 до цього Стандарту.

Діагностика ФЛ полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення, яке походить з лімфоїдної тканини, встановлення нозологічної форми, гістологічного, імуногістохімічного варіанту лімфоми. Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії. Морфологічне дослідження та стадіювання є основними заходами в діагностиці лімфом, оскільки саме морфологічна форма визначає вибір методів спеціального лікування.

Діагноз повинен базуватися на підставі результатів ексцизійної біопсії лімфатичного вузла (далі - ЛВ) або біопсії достатньо великого зразка,

отриманого хірургічним шляхом. Трепан-біопсію слід проводити тільки пацієнтам без легкодоступних ЛВ (наприклад, медіастинально або ретроперитонеально розташовані), щоб оцінити можливу трансформацію в цих ділянках. Враховуючи можливу гетерогенність ФЛ, гістологічна класифікація може бути складною при проведенні трепан-біопсії, тож може знадобитися повторна біопсія, якщо одержаний матеріал не відповідає потребам дослідження. Тонкоголкової біопсії недостатньо для надійного встановлення первинного діагнозу.

Звіт гістологічного дослідження повинен включати діагноз відповідно до діючої класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я. Визначення гістологічного ступеня злості проводиться шляхом оцінки середньої кількості центробластів в полі зору відповідно додатку 1 до цього Стандарту. ФЛ ступеня 3В (з шарами центробластів) вважається агресивною лімфомою та лікується відповідним чином, у той час як ступені 1, 2 та 3А слід лікувати як індолентну форму захворювання. Рекомендується патанатомічне дослідження досвідченим гематологом, особливо для ступенів 3А або 3В.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на лімфому до закладу спеціалізованої медичної допомоги, включає загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ультразвукове дослідження (далі – УЗД) органів черевної порожнини (далі – ОЧП), рентгенографію органів грудної клітини.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) збір анамнестичних даних, проведення фізикального обстеження пацієнта, яке спрямоване на виявлення збільшених периферичних ЛВ, визначення розмірів печінки, селезінки, а також виявлення симптомів інтоксикації (В-симптомів):

нічне профузне спітіння;

температура тіла вище 38°C не менш 3-х діб без ознак запалення;

втрата ваги більше ніж 10% маси тіла за останні 6 місяців;

2) жінкам фертильного віку провести тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливості подальшого зберігання вагітності;

3) оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG відповідно додатку 2 до цього Стандарту;

4) хірургічна біопсія вогнища ураження з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків. Якщо матеріал неналежної якості – повторна (до трьох разів) біопсія до отримання результатів належної якості;

5) перелік оперативних втручань, що застосовуються для діагностики лімфом:

ексцизійна біопсія ураженого периферичного ЛВ або органа;

діагностична торако-/лапаротомія з біопсією,

або трепанобіопсія вогнища ураження,

або торако-, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією;

6) протипоказання до оперативного втручання:

стан пацієнта за шкалою ECOG 4 бали;

при стані пацієнта за шкалою ECOG 3 бали і менше питання щодо можливості діагностичного оперативного втручання вирішується індивідуально;

пункційна біопсія є припустимою лише в окремих випадках для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу у пацієнтів, які потребують призначення протипухлинного лікування за життєвими показаннями;

після покращення стану пацієнта питання щодо можливості діагностичного оперативного втручання вирішується повторно;

7) імуногістохімічне дослідження матеріалу біопсії. Якщо матеріал неналежної якості – повторна (до трьох разів) біопсія до отримання результатів належної якості;

8) стерильна пункція/трепанобіопсія КМ з наступним морфологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне (до трьох разів) дослідження до отримання результатів належної якості;

9) інструментальні дослідження:

рентгенографія грудної клітки (за неможливості виконання КТ або ПЕТ-КТ);

особливості виконання та оцінки результатів КТ: необхідно зазначити два діаметри ЛВ та новоутворень (найбільшого діаметру та перпендикулярного до нього), виділити максимум 6 вузлів домінантних (задовгі 1,5 см та ширші 1 см), та 4 недомінантних (менші за вказані розміри) ЛЗ та вогнища уражень, а також оцінювані вогнища (плеврит, перикардит, асцит, ураження кісток, проростання органів, плеври, перикарду тощо), розміри селезінки, печінки, що наведено у додатку 9 до цього Стандарту;

УЗД ОЧП (за неможливості виконання КТ або ПЕТ-КТ) або за потреби;

за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту провести ендоскопію;

електрокардіографія та ехокардіографія;

10) лабораторні дослідження:

загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ;

біохімічний аналіз крові (лактатдегідрогеназа (далі – ЛДГ), загальний білок, креатинин, сечовина, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, глюкоза, рівнів Ig, сечової кислоти та β 2-мікроглобуліну (далі – B2M);

обстеження на вірус гепатит В (далі - ВГВ), вірус гепатиту С (далі - ВГС), ВІЛ, при позитивних результатах – кількісна полімеразна ланцюгова реакція (далі – ПЛР) і консультація лікаря-інфекціоніста;

скринінг на ВГВ, ВГС, ВІЛ;

11) провести стадіювання захворювання відповідно до системи класифікації Анн Арбор та розрахувати фактори ризику прогностичних індексів FLIPI та PRIMA-PI відповідно додатку 3 до цього Стандарту;

12) організація консилиуму у складі спеціалістів: лікаря-онколога, лікаря-гематолога, лікаря з радіаційної онкології, лікаря-хірурга-онколога для визначення плану лікування.

Бажані:

13) проведення ПЕТ-КТ.

Розділ III. Лікування пацієнтів із фолікулярною лімфомою**1. Положення стандарту медичної допомоги**

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із ФЛ здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу. Для вибору найбільш оптимальної та ефективної стратегії лікування, за якої можна досягти найкращого прогнозу захворювання зі збереженою якістю життя, ведення пацієнтів із ФЛ 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

Вибір лікування ФЛ визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта. Протипухлинна медикаментозна та променева терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апараті клітин злоякісного новоутворення. Спільною властивістю цих процесів є певний часовий порядок, тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і часу прийому кожного лікарського засобу, дози і часу опромінення.

3. Критерії якості медичної допомоги**Обов'язкові:**

1) для локалізованих стадій I-II проводиться променева терапія залучених полів (далі – ПТЗП) із навантаженням 24-30 Гр, у той час як режим 2×2 Гр може застосовуватися в особливих ситуаціях, щоб мінімізувати побічні ефекти (наприклад, вплив на слізну залозу, привушні залози), також може використовуватись комбінація променевої терапії (далі – ПТ) з терапією ритуксимабом;

2) в окремих випадках (наприклад, обмежена очікувана тривалість життя, великі ділянки ураження в черевній порожнині), розглянути можливість вибіркової тактики або монотерапії ритуксимабом;

3) для пацієнтів із стадіями I-II та високим пухлинним навантаженням, несприятливими прогностичними клінічними ознаками або у випадках, коли застосування ПТЗП неможливе, призначається системна терапія за показаннями для пізніх стадій;

4) при терапії пізніх стадій III-IV ФЛ лікування слід розпочинати тільки після появи симптомів, включаючи В-симптоми (лихоманка $>38^{\circ}\text{C}$, профузна нічна пітливість або втрата $>10\%$ маси тіла впродовж 6 місяців), порушення гемопоезу, генералізовану лімфаденопатію, компресію життєво важливих органів, асцит, плевральний випіт або швидке прогресування лімфоми. Критерії високого пухлинного навантаження при ФЛ наведені у додатку 4 до цього Стандарту;

5) терапевтичний алгоритм лікування ФЛ, що базується на клінічних факторах ризику, симптомах та перспективах пацієнта, наведено у додатку 5 до цього Стандарту;

6) алгоритми лікування ФЛ із низьким та високим пухлинним навантаженням наведено у додатку 6 та 7 до цього Стандарту відповідно;

7) схеми лікування першої та другої лінії для пацієнтів із ФЛ наведено у додатку 8 до цього Стандарту;

8) для пацієнтів із стадіями III-IV призначається ритуксимаб в комбінації з хіміотерапією (далі – ХТ), наприклад режим з циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином та преднізолоном (далі - СНОР), режим з циклофосфамідом, вінкристином та преднізолоном (далі - CVP) або бендамустином;

9) за наявності даних (гістологічний ступінь 3В або клінічні ознаки трансформації) щодо більш агресивного перебігу лімфоми, слід застосовувати антрациклін-вмісний режим (ритуксимаб-СНОР);

10) необхідно провести протиінфекційну профілактику, особливо після індукційної терапії, що містила бендамустин, оскільки спостерігається CD4-позитивна Т-клітинна лімфопенія;

11) проводиться імунохіміотерапія та підтримуюча терапія впродовж 2 років із застосуванням препарату анти-CD20 антитіл обінутумабу;

12) пацієнтам із низьким рівнем ризику або якщо протипоказана традиційна ХТ призначається додаткова терапія - застосування комбінації леналідомід-ритуксимаб, монотерапія антитілами (ритуксимаб, радіоімунотерапія) або терапія в режимі хлорамбуцил плюс ритуксимаб;

13) пацієнтам із позитивним результатом серологічних досліджень на ВГВ, включаючи безсимптомних носіїв (негативний результат на поверхневий антиген ВГВ та позитивний результат на наявність поверхневих антитіл), проводиться профілактична противірусна терапія впродовж 2 років після останнього прийому ритуксимабу, іншим варіантом є ретельний контроль показників ВГВ, ДНК та рівнів печінкових ферментів у регіонах, де інфікування ВГВ є ендемічним;

14) в якості консолідуючої терапії проводиться підтримуюча терапія ритуксимабом кожні 2 місяці впродовж 2 років;

15) пацієнтам із підозрою на рецидив або прогресування призначають проведення нової підтверджуючої біопсії, щоб виключити трансформацію в агресивну лімфому. Провести біопсію ділянки з найвищою інтенсивністю поглинання сигнальної речовини під контролем ПЕТ (максимальне стандартизоване значення поглинання);

16) у пацієнтів без симптомів, із низьким пухлинним навантаженням та з гістологічно підтвердженим фолікулярним типом під час рецидиву чи прогресування використовується тактика спостереження;

17) при локалізованому захворюванні з наявними симптомами ФЛ призначають проведення низькодозової ПТЗП (2×2 Гр);

18) пацієнтам з наявними симптомами та низьким пухлинним навантаженням застосовують монотерапію ритуксимабом;

19) при ранніх системних рецидивах (<12-24 місяці) призначають режим без перехресної резистентності (наприклад, бендамустин після режиму СНОР або навпаки). Також можуть бути призначені інші варіанти, включаючи флударабін-, платиновмісні режими або режими з алкілюючими сполуками;

20) додатково призначити ритуксимаб, якщо попередня схема лікування, що містила антитіла, досягла ремісії тривалістю >6-12 місяців. У випадках рефрактерності до ритуксимабу або ремісій тривалістю <6 місяців, застосовують режим обінутузимаб-бендамустин (плюс підтримуюча терапія обінутузимабом);

21) для пацієнтів із короткими першими ремісіями після режимів на основі ритуксимабу проводять високодозову ХТ з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (далі – АТСК);

22) пацієнтам віком від 25 до 45 років з більш пізніми рецидивами та профілем високого ризику або з рецидивом після АТСК можна розглянути проведення аллогенної трансплантації кісткового мозку;

23) слід провести належну оцінку відповіді на лікування методами структурної візуалізації в середині лікування та після завершення ХТ. Пацієнти з частковою відповіддю можуть перейти до повної відповіді на фоні підтримуючої терапії ритуксимабом. Методика оцінки ефективності лікування пацієнтів із ФЛ наведені в додатку 10 до цього Стандарту;

24) з прогностичною метою після завершення індукційної ХТ призначають проведення ПЕТ-КТ;

25) з метою виявлення ознак мінімальної резидуальної хвороби наприкінці лікування та в періоді подальшого спостереження проводять ПЛР.

Розділ IV. Подальше спостереження за пацієнтами із фолікулярною лімфою

1. Положення стандарту медичної допомоги

У зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву та/або іншої вторинної гематологічної або солідної пухлини пацієнти після лікування ФЛ підлягають спостереженню впродовж життя з регулярними плановими обстеженнями в онкологічному ЗОЗ, у якому отримували лікування, або за місцем проживання.

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 скеровується до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

2. Обґрунтування

Існують переконливі докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність пацієнтів з ФЛ. Тому після проведення спеціального лікування пацієнти потребують тривалого спостереження та перебувають на обліку у лікаря загальної практики-сімейного лікаря, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів.

З метою вчасного виявлення рецидивів захворювання та пізніх наслідків протипухлинного лікування лікарі загальної практики-сімейні лікарі регулярно проводять контрольні обстеження пацієнтів після лікування ФЛ.

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

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) після місцевої ПТ: збір анамнезу та фізикальне обстеження кожні 6 місяців впродовж 2 років, далі раз на рік, якщо є клінічні показання;

2) оцінка функції щитоподібної залози у пацієнтів з опроміненням ший через 1, 2 та 5 років;

3) після (під час тривалого) системного лікування: збір анамнезу та фізикальне обстеження кожні 3-6 місяців впродовж 2 років, а в подальшому кожні 6-12 місяців;

4) лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів Ig кожні 6 місяців впродовж 2 років, далі лише за потреби для оцінки підозрілих симптомів;

5) протиінфекційна профілактика (антибактеріальні засоби та/або прийом IgG) рекомендована пацієнтам із симптомами рецидивуючих інфекційних захворювань і залежно від попереднього лікування (наприклад, флударабіном або бендамустином). Можна розглянути можливість ранньої сезонної вакцинації проти грипу;

6) для моніторингу захворювання в період спостереження не рекомендується проводити ПЕТ-КТ;

7) після завершення лікування ФЛ необхідно регулярно проводити скринінг на наявність онкологічних захворювань;

8) 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 ≤ 30 років, на додаток до мамографії мають проходити магнітно-резонансну томографію молочної залози;

9) паліативним пацієнтам після завершення лікування у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, надається адекватне знеболення та симптоматичне лікування згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги;

10) спостереження після завершення терапії здійснюється відповідно до додатку 11 до цього Стандарту.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта (далі - КМП) із ФЛ.
2. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітнього періоду.
3. Відсоток випадків ФЛ, виявлених впродовж звітнього періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
4. Виживаність пацієнтів з ФЛ.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, КМП із ФЛ.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Вперше діагностована та рецидивуюча фолікулярна лімфома» (далі - СМД).

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасного медико-технологічних документів (КМП) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам із ФЛ, 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.

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

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ФЛ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною.

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 усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ФЛ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ФЛ, 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 спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ФЛ, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ФЛ, зареєстрованих на території

обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП із ФЛ. Джерелом інформації є КМП, наданий ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ФЛ.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж 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 наявність або відсутність 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 СМД 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. Також дані надаються лікарями-онкологами до онкологічного закладу, 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 у лікарів, які надають первинну медичну допомогу, з діагнозом ФЛ, а також тих з них, для яких наведена інформація щодо медичного стану пацієнта впродовж звітного періоду.

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

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

Джерело інформації є: форма № 025/о, форма № 030-6/о, вкладний листок № 2 форми № 025/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом ФЛ, 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.

Джерело інформації є: форма № 025/о, форма № 030-6/о, вкладний листок № 2 форми № 025/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

3. Відсоток випадків ФЛ, виявлених впродовж 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 СМД 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.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічні заклади, 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 закладом за даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ФЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування.

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

Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ФЛ, 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 із фолікулярною лімфомою.

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-о, 2-о, 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 загалом недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності пацієнтів із ФЛ, встановлені в 2016-2022 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).

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.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічні заклади, 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 пацієнта менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), перевіряються.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів із ФЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються пацієнти, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

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

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

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о та 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 «Вперше діагностована та рецидивуюча фолікулярна лімфома», 2024 року, https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 січня 1996 року № 10 «Про створення Національного канцер-реєстру України».

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 1997 року № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».

4. 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».

5. 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.

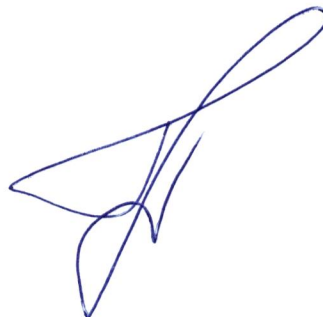
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

7. 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.

8. 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 у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

9. 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
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(пункт 2 розділу II)

Визначення ступеня злоякісності ФЛ

Ступінь	Опис
1	≤5 бластів/п.з.
2	6-15 бластів/п.з.
3А	>15 бластів/п.з., центробласти з домішкою центроцитів
3В	>15 бластів/п.з., окремі шари бластів

Діагностичне обстеження під час огляду на момент встановлення діагнозу

Анамнез	В-симптоми
Фізикальне обстеження	Периферичні ЛВ, печінка, селезінка
Лабораторне обстеження	Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою Не обов'язково: імунофенотипування периферичної крові Проба Кумбса (DAT) ЛДГ, сечова кислота Електрофорез (за бажанням: імунна фіксація) β2-мікроглобулін (FLIPI 2)
Серологічне дослідження	Серологічне дослідження на гепатити В, С та ВІЛ
Радіологічна діагностика	КТ шийного відділу, грудної клітки, черевної порожнини Не обов'язково: ПЕТ-КТ* Не обов'язково: УЗД ОЧП
Кістковий мозок**	Гістологія Цитологічне дослідження Не обов'язково: імунофенотипування
Токсичність	Кліренс креатиніну Електрокардіографія, УЗД серця (перед прийомом антрациклінів), оцінка функції легень (ASCT) Репродуктивне консультування молодих пацієнтів

Примітки:

*для підтвердження локалізованої стадії захворювання або у разі підозри на трансформацію.

**для пізніх стадій: якщо є клінічні показання.

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 3 пункту 3 розділу II)

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	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 3
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 11 пункту 3 розділу II)

Фактори ризику прогностичних індексів FLIPI та PRIMA-PI

Параметр	Визначення факторів ризику		
	FLIPI 1	FLIPI 2	PRIMA-PI
Нодальні ділянки	>4 областей (визначення) ЛВ	Великий діаметр найбільшого ЛВ >6 см	—
Вік	>60 років	>60 років	—
Сироватковий маркер	Підвищення рівня ЛДГ	Підвищення рівня В2М	Підвищення рівня В2М
Стадія	Пізня стадія III-IV (класифікація Анн Арбор)	Ураження кісткового мозку	Ураження кісткового мозку
Гемоглобін	<12 г/дл	<12 г/дл	—

FLIPI:

- низький ризик: 0-1 фактор ризику
- помірний ризик: ≥ 2 факторів ризику
- високий ризик: 3-5 факторів ризику

PRIMA-PI:

- низький ризик: нормальний рівень В2М та відсутні ураження кісткового мозку.
- помірний ризик: нормальний рівень В2М та наявні ураження кісткового мозку.
- високий ризик: підвищений рівень В2М.

Класифікація Анн Арбор

Стадія	Місце ураження
I (I _E)	Одна область ЛВ або екстралімфатична ділянка (I _E)
II (II _E)	Дві або більше областей ЛВ або щонайменше одна область ЛВ плюс локалізована екстралімфатична ділянка (II _E) з одного боку від діафрагми
III (III _E , III _S)	Області ЛВ або лімфоїдні структури (наприклад, тимус, кільце Вальдейєра) з обох боків від діафрагми з необов'язковою локалізованою екстранодальною ділянкою (III _E) або ураження селезінки (III _S)
IV	Дифузне або дисеміноване ураження екстралімфатичних органів

Примітки:

Класифікація стадіювання Анн Арбор ще відносить пацієнтів з лімфомаю до категорії А або В.

А: без симптомів.

В: наявні симптоми, включаючи незрозумілу лихоманку $>38^{\circ}\text{C}$, профузну нічну пітливість або втрату $>10\%$ маси тіла впродовж 6 місяців.

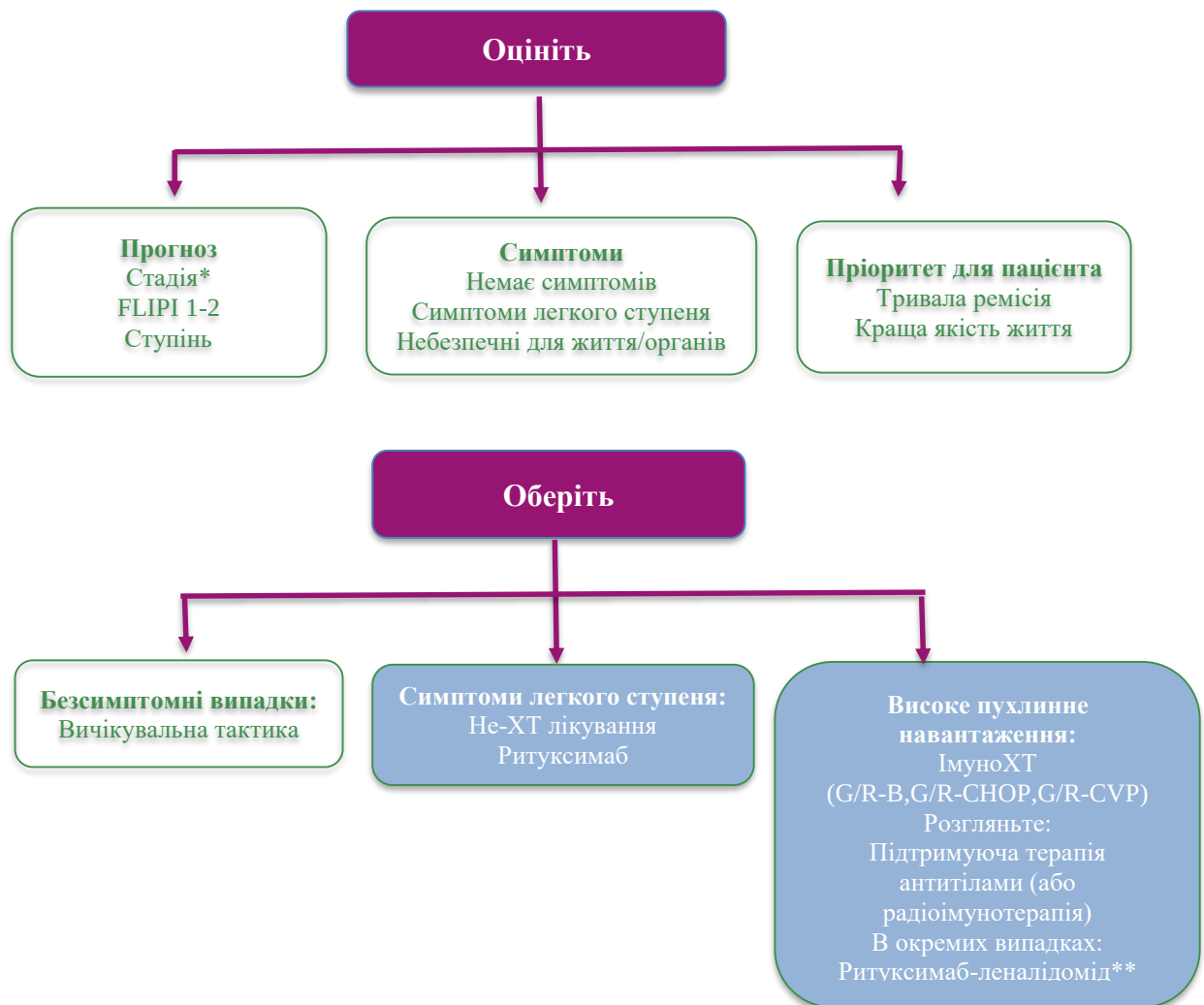
Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 4 пункту 3 розділу III)

**Критерії високого пухлинного навантаження при ФЛ [модифіковані
на основі критеріїв Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) та
British National Lymphoma Investigation (BNLI)]**

Параметр	Критерії високого пухлинного навантаження
ЛВ	Масивне ураження (>7 см) або 3 ЛВ в певних ділянках >3 см
Селезінка	Симптоматична спленоомегалія
(Потенційне) ускладнення	Компресія органа пухлиною, плевральний або перитонеальний випіт
Сироваткові маркери	Підвищення рівня ЛДГ або В2М
Аналіз крові	Лейкемічна фаза (лімфоцити $>5 \times 10^9/\text{л}$) Цитопенія (кількість нейтрофілів $<1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$)
Клінічна картина	В-симптоми

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 5 пункту 3 розділу III)

Терапевтичний алгоритм для лікування ФЛ



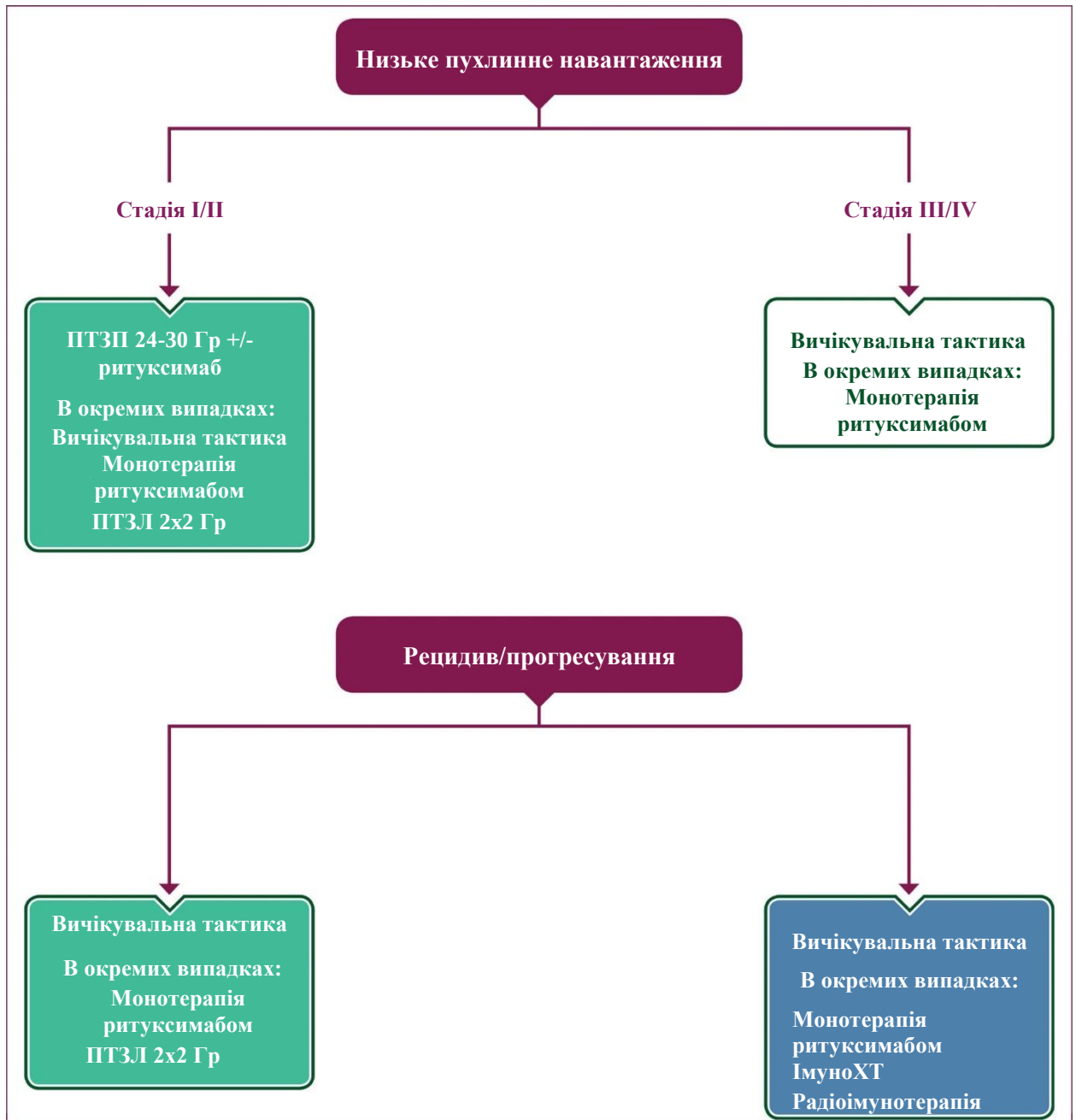
Примітки:

* відповідно до системи класифікації Анн Арбор.

** поза показаннями.

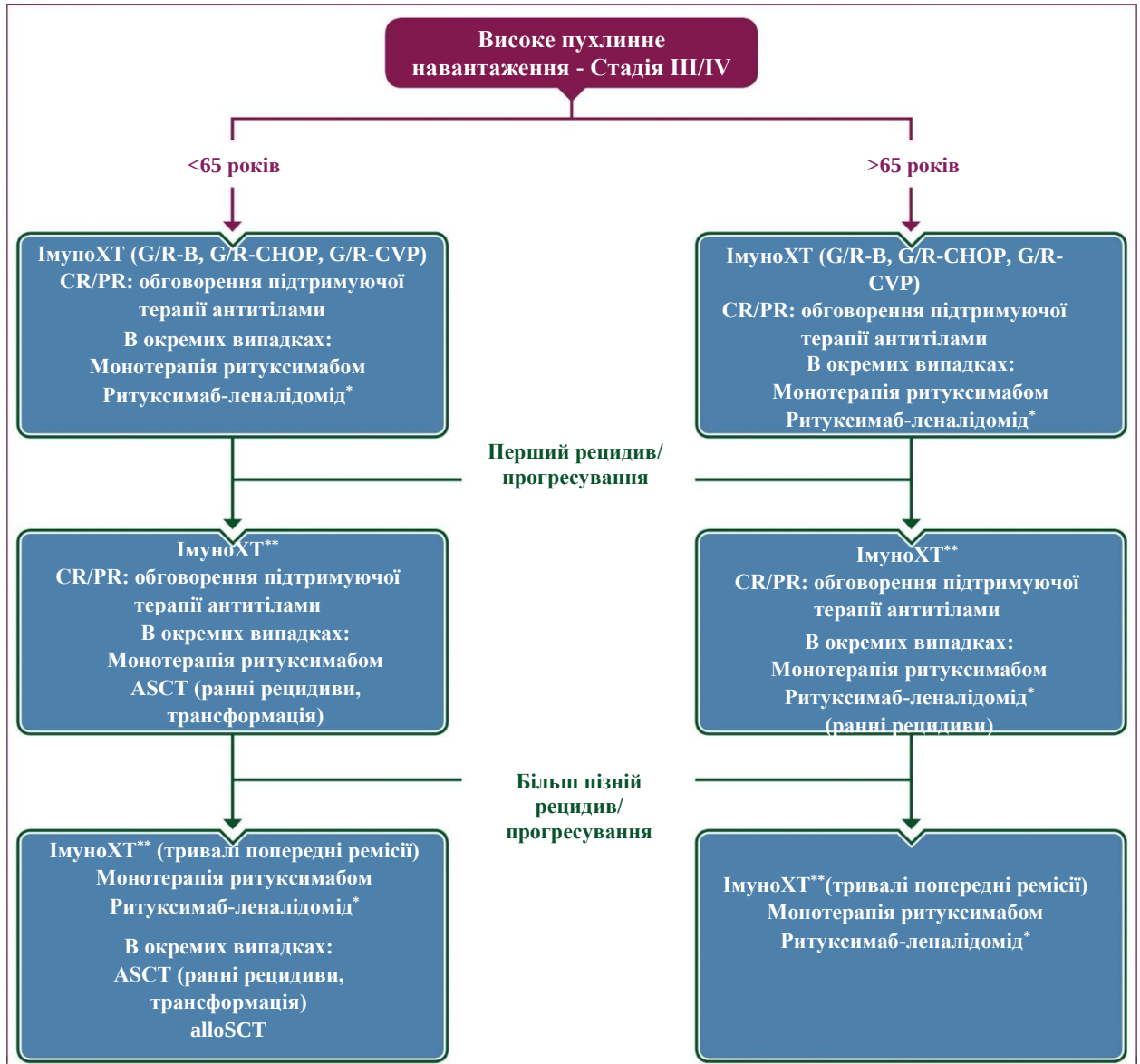
Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 6 пункту 3 розділу III)

Лікування ФЛ із низьким пухлинним навантаженням



Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 6 пункту 3 розділу III)

Лікування ФЛ із високим пухлинним навантаженням



Примітки:

*поза показаннями.

**краще застосовувати в випадках рефрактерності до ритуксимабу.

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 7 пункту 3 розділу III)

СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФЛ

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Бажані схеми

Бендамустин + обінутуумаб або ритуксимаб

CHOP + обінутуумаб або ритуксимаб

CVP + обінутуумаб або ритуксимаб

Леналідомід + ритуксимаб

Інші рекомендовані схеми

Леналідомід + обінутуумаб

Ритуксимаб (375 мг/м² щотижнево 4 дози)

**ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ДЛЯ ЛІТНИХ АБО ОСЛАБЛЕНИХ ПАЦІЄНТІВ
(якщо, на думку лікаря, пацієнт не переносить жодну терапію)**

Бажана схема

Ритуксимаб (375 мг/м² щотижня, 4 дози)

Інші рекомендовані схеми

Хлорамбуцил ± ритуксимаб

Циклофосфамід ± ритуксимаб

**ПЕРША ЛІНІЯ КОНСОЛІДАЦІЙНА АБО РОЗШИРЕНА ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ
(опціонально)**

Бажані схеми

Підтримувальна терапія ритуксимабом 375 мг/м² одна доза кожні 8-12 тижнів впродовж 2 років

Підтримувальна терапія обінутуумабом (1 г кожні 8 тижнів, всього 12 доз)

Інші рекомендовані схеми

При ініціальній терапії з використанням монотерапії ритуксимабом, підтримувальна терапія ритуксимабом 375 мг/м² одна доза кожні 8 тижнів 4 дози

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ

Бажані схеми

Бендамустин + обінутуумаб або ритуксимаб (не рекомендується при попередньому лікуванні бендамустином)

CHOP + обінутуумаб або ритуксимаб

CVP + обінутуумаб або ритуксимаб

Леналідомід + ритуксимаб

Інші рекомендовані схеми

Леналідомід (якщо пацієнт не є кандидатом для анти-CD20 mAb терапії)

Леналідомід + обінутуумаб

Обінутуумаб

Ритуксимаб

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ДЛЯ ЛІТНІХ АБО ОСЛАБЛЕНИХ ПАЦІЄНТІВ (якщо, на думку лікаря, пацієнт не переносить жодну терапію)	
Бажана схема Ритуксимаб (375 мг/м ² щотижня, 4 дози) Інші рекомендовані схеми Циклофосфамід ± ритуксимаб	
КОНСОЛІДАЦІЙНА АБО РОЗШИРЕНА ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ (опціонально)	
Бажані схеми Підтримувальна терапія ритуксимабом 375 мг/м ² одна доза кожні 12 тижнів впродовж 2 років (категорія 1) Підтримувальна терапія обінутузумабом при ритуксимаб-рефрактерному захворюванні (1 г кожні 8 тижнів, всього 12 доз) Інші рекомендовані схеми Високодозна терапія з аутологічним порятунком стовбурових клітин (HDT/ASCR)	

Схеми медикаментозного лікування пацієнтів із ФЛ

Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів	
Ритуксимаб	1 курс: Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1, 8, 15, 22
Леналідомід+ ритуксимаб	1 курс: Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1, 8, 15, 22 Леналідомід 20 мг – в день 1-21 2 і подальші курси: Леналідомід 20 мг – в день 1-21 Проводиться кожні 28 днів.
СНОР + ритуксимаб	Доксорубіцин 50 мг/м ² – в день 1 Вінкристин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) – в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м ² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м ² п.о. – в день 1-5 + Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
СНОР + обінутузумаб	1 курс Доксорубіцин 50 мг/м ² – в день 1 Вінкристин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) – в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м ² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м ² п.о. – в день 1-5 Обінутузумаб 1000 мг/м ² – в день 1, 8, 15 2 курс Доксорубіцин 50 мг/м ² – в день 1 Вінкристин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) – в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м ² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м ² п.о. – в день 1-5 Обінутузумаб 1000 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
СVP + обінутузумаб	1 курс Вінкристин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) – в день 1

	Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м² п.о. – в день 1-5 Обінутузумаб 1000 мг/м² – в день 1, 8, 15 2 курс Вінкристин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) – в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м² п.о. – в день 1-5 Обінутузумаб 1000 мг/м² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
CVP + ритуксимаб	Доксорубіцин 50 мг/м² – в день 1 Вінкристин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) – в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м² п.о. – в день 1-5 + Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1 Проводиться кожні 4 тижні
Бендамустин + ритуксимаб	Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1 Бендамустин 90 мг/м² – в день 1, 2 Проводиться кожні 4 тижні.
Бендамустин + обінутузумаб	1 курс Обінутузумаб 1000 мг/м² – в день 1, 8, 15 Бендамустин 90 мг/м² – в день 1, 2 2-6 курс Обінутузумаб 1000 мг/м² – в день 1 Бендамустин 90 мг/м² – в день 1, 2 Проводиться кожні 4 тижні.
Хлорамбуцил ± ритуксимаб	1 курс: Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1, 8, 15, 22 Хлорамбуцил 6 мг/м² – в день 1-42 2-5 курси: Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1 Хлорамбуцил 6 мг/м² – в день 1-14 Проводиться кожні 28 днів.
Циклофосфамід ± ритуксимаб	Ритуксимаб 375 мг/м² - в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні
Леналідомід	Леналідомід 25 мг 1-21 день Проводиться кожні 4 тижні.

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 9 пункту 3 розділу II)

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 і т.д.), 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, недомінуючих 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 поперечник.

Інші розміри відносяться до недомінуючих.

Максимально доцільно оцінювати 10 вогнищ ураження – 6 домінуючих та 4 недомінуючих вогнищ.

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 шлунково-кишкового тракту 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.

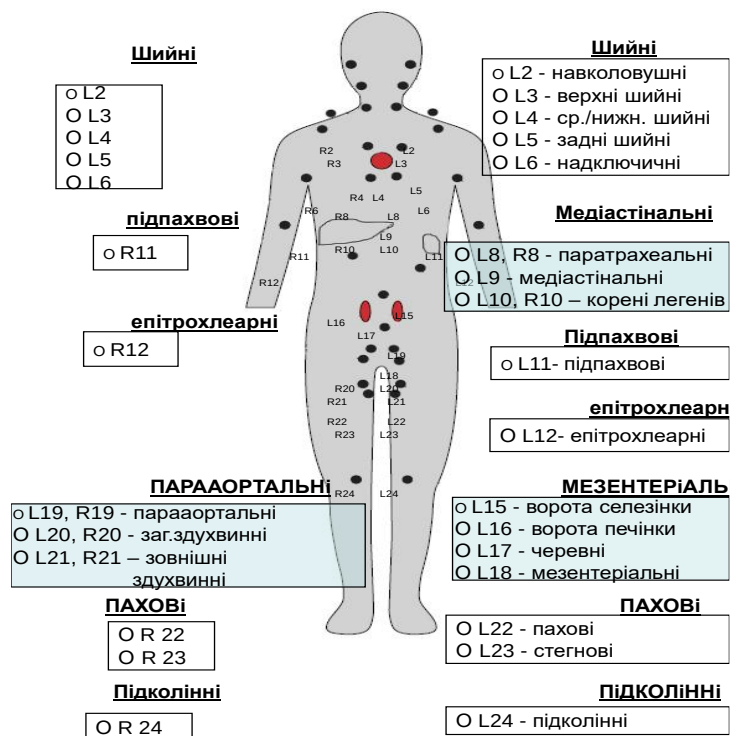
Важливою умовою об'єктивізації оцінки ефективності лікування є не тільки опис в динаміці тих же самих ЛВ та вогнищ ураження, але й виконання

КТ в однакових режимах і обсягах та, бажано, одним дослідником. Стандартизоване визачення ЛВ наведено на малюнку.

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:			



Малюнок. Ураження лімфовузлів /лімфоїдних органів

Додаток 10

до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 23 пункту 3 розділу III)

Методика оцінки ефективності лікування пацієнтів на фолікулярну 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 ЛВ та усіх лімфатичних органів.

2. Якщо розміри ЛВ до початку терапії складали більше ніж 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до 1,5 см. Якщо розміри уражених ЛВ складали від 1,1 до 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до менш ніж 1 см або зменшення розмірів ЛВ 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 лімфому (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 КМ розміру 8G або 11G, повинен бути не менше 20 мм в найбільшому вимірі. Немає необхідності виконання імунофенотипування, 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 ЛВ 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 ЛВ найбільших розмірів або лімфоїдних зон. При цьому необхідною умовою є:

оцінка як мінімум двох перпендикулярних розмірів;

за можливості вони повинні бути в різних зонах тіла пацієнта з включенням медіастинальної та ретроперитонеальної зони;

відсутність збільшення в розмірах інших ЛВ, 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 не вимірювальних. 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 ЛВ.

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 (ПВ)

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 фтордезоксиглюкозою (далі - 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.

• 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, об'єм циркулюючої крові, використання Г-КСФ, а також за іншими причинами, не пов'язаними з лімфою.

• Якщо КМ був уражений перед лікуванням – повторна біопсія КМ, розмір біоптату повинен бути більше 20 мм в найбільшому вимірі. За відсутності даних щодо ураження КМ при морфологічному дослідженні проводиться імуногістохімічне дослідження. При негативних даних імуногістохімічного дослідження рекомендується виконання проточної цитометрії. За наявності патологічного клону лімфоцитів відповідь не вважається повною.

• Поняття ПВн відсутнє для пацієнтів, яким проводилося ПЕТ, окрім тих пацієнтів, у яких після терапії наявні вогнища невизначеного генезу в КМ.

Часткова відповідь (ЧВ)

• Зменшення суми діаметрів 6 найбільших домінантних вогнищ за 2-ма перпендикулярними діаметрами; за можливості вибирати вогнища з різних областей тіла та включати медіастинальні і ретроперитонеальні області.

• Відсутність збільшення розмірів інших вогнищ, печінки та селезінки.

• >50% зменшення суми діаметрів (для одного ЛВ найбільшого поперечного діаметра); відсутність збільшення розмірів печінки або селезінки.

• КМ необхідно оцінювати, якщо він був уражений до лікування.

- Пацієнти, які досягли ПВ за вищеперерахованими критеріями, але мають ураження КМ.

- Відсутність нових вогнищ захворювання:

1. Якщо не проводилося перед лікуванням ПЕТ або не було ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування ПЕТ може бути позитивним мінімум в 1-му вогнищі ураження.

2. 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(С3)

Не відповідає критеріям ПВ, ЧВ, але й не відповідає прогресії захворювання.

Пацієнтам, яким ПЕТ на початку не проводилося, або лімфома була ПЕТ – негативна: оцінювати результати тільки за даними КТ (критерії відповіді на лікування Cheson 1999).

ПЕТ позитивні вогнища співпадають з такими на момент встановлення діагнозу.

Рецидив захворювання (після ПВ)/Прогресія захворювання (після ЧВ, С3)

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 ділянках, 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 патологогістологічного заключення.

>50% збільшення суми діаметрів більше, ніж одного ЛВ або >50% збільшення максимального діаметра ЛВ, короткий діаметр якого був більше 1 см.

ПЕТ-позитивні вогнища, які були позитивні перед лікуванням.

Виявлення ПЕТ позитивних вогнищ, які на початок лікування були менше 1,5 см в найбільшому діаметрі, та були ПЕТ негативними.

Вимірювальні екстранодальні вогнища повинні оцінюватися за аналогією з лімфатичними вузлами. Селезінка вважається лімфовузлом.

Якщо захворювання можна оцінити тільки якісно, наприклад, плевральний ексудат або ураження КМ, фіксується тільки його наявність або відсутність.

Додаток 11
до Стандарту медичної допомоги
«Вперше діагностована та рецидивуюча
фолікулярна лімфома»
(підпункт 10 пункту 3 розділу IV)

Спостереження після завершення терапії ФЛ

Обстеження	Деталі	Роки 1-2	Роки 3-5	Рік >5
Анамнез	В-симптоми	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	Щорічно
Фізикальне обстеження	Особливо: периферичні ЛВ, печінка, селезінка	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	Щорічно
Лабораторне обстеження	Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	Щорічно
	Рівні ЛДГ, IgG	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	При підозрі на прогресування
Візуалізація (не обов'язково)	УЗД черевної порожнини	Кожні 6 місяців	Кожні 12 місяців	При підозрі на прогресування
	КТ шийного відділу, грудної клітки, черевної порожнини	Кожні 6-12 місяців	Кожні 12-24 місяців	При підозрі на прогресування