

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

08 жовтня 2013 року № 866

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ,
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ)
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

**НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ ТА
ЛІМФОМА ХОДЖКІНА**

2013

Перелік скорочень та визначень, що застосовані в протоколі

АТ	- антитіла
АТСК	- аутотрансплантація стовбурових клітин
ВГВ	- вірус гепатиту В
ВДХТ	- високодозова хіміотерапія – хіміотерапія з введенням мієлоаблятивних доз цитостатичних препаратів з необхідністю введення гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів для реконституції гемопоезу
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
Заклади спеціалізованої допомоги	- в даному протоколі – заклади охорони здоров'я або підрозділи закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна
Г-КСФ	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ДВВКЛ	- дифузна В – великоклітинна лімфома
ЕКГ	- електрокардіографія
MALT лімфома	- екстранодальна мукозасоційована лімфома (mucose-associated lymphoid tissue - MALT) – індолентна В-клітинна лімфома, один з підтипів лімфом з клітин маргінальної зони, що розвивається з лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ІГХД	- імуногістохімічне дослідження
ІФТ	- імунофенотипування
кг	- кілограм
КМ	- кістковий мозок
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛВ	- лімфатичні вузли
ЛДГ	- лактатдегідрогеназа

ЛХ	- лімфома Ходжкіна – первинне злоякісне пухлинне захворювання лімфатичної системи, що супроводжується збільшенням лімфатичних вузлів, в яких на фоні клітинного поліморфізму виявляють атипові багатоядерні клітини Рід-Штернберга та одноядерні клітини Ходжкіна
МВ	- макроглобулінемія Вальденстрема – хронічне злоякісне лімфопроліферативне захворювання, характеризується дифузною лімфоїдно-плазмоклітинною інфільтрацією кісткового мозку з переважно інтратрабекулярним ростом пухлини та супроводжується ІgМ-моноклональною гамапатією
МКАТ	- моноклональні антитіла
МКХ	- міжнародна класифікація хвороб
мг	- міліграм
мл	- мілілітр
м ²	- квадратний метр
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
НХЛ	- неходжкінські лімфоми – гетерогенна група злоякісних хронічних лімфопроліферативних захворювань, які за біологічними властивостями, клінічними проявами, морфологічними особливостями, відповіддю на терапію та прогнозом, агресивністю перебігу розподіляються на НХЛ високого та низького ступеня злоякісності
ОЦК	- об'єм циркулюючої крові
ПВ	- повна відповідь
ПВн	- повна відповідь не підтверджена
ПЕТ	- позитронно-емісійна томографія
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПЛЦНС	- первинна лімфома ЦНС – рідкісний тип НХЛ, який виникає в ЦНС і не поширюється за її межі, як правило, гістологічно належить до дифузної В-великоклітинної лімфоми
ПТ	- променева терапія

ПХТ	- поліхіміотерапія
РВД	- разова вогнищева доза
СВД	- сумарна вогнищева доза
СЗ	- стабілізація захворювання
Спеціальне лікування, спеціальне протипухлинне лікування	- в даному протоколі – лікування, яке направлене на пошкодження та/або знищення пухлини та передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації
ТКМ	- трансплантація кісткового мозку
Т(Г)СК	- трансплантація (гемопоетичних) стовбурових клітин
Т-клітинні лімфоми	- гетерогенна група лімфопроліферативних захворювань, які характеризуються клональною проліферацією Т-лімфоцитів
УЗД	- ультразвукова діагностика
ХТ	- хіміотерапія
ХП	- хіміопрепарат
ФДГ	- фтордезоксиглюкоза
ЦНС	- центральна нервова система
ЧВ	- часткова відповідь
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
СТСАЕ	- загальні критерії оцінки побічних ефектів (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Неходжкінська лімфома, лімфома Ходжкіна

1.2. Шифр згідно з МКХ-10: C81, C82, C83, C84, C88

1.3. Користувачі: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, лікарі, які працюють в закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, онкологи, гематологи, хірурги-онкологи, радіологи, лікарі з променевої терапії.

1.4. Мета: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностика та лікування злоякісних лімфом, а також медичної допомоги після закінчення спеціального лікування пацієнтам старше 18 років.

1.5. Дата складання протоколу: червень 2013 року.

A.1.6. Дата перегляду протоколу: червень 2016 року.

A.1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу

Хобзей М.К.	Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, д.м.н. (голова мультидисциплінарної робочої групи)
Седаков І.Є.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Онкологія», головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, професор кафедри онкології Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.м.н., професор (заступник голови з клінічних питань)
Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н. (заступник голови з методології)
Крячок І.А.	Заступник директора з організаційно-наукової роботи, науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку, д.м.н.
Алексик О.М.	Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку
Гоменюк І.Г.	Головний лікар Шамраївської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Сквирського району Київської області
Крикливець Л.Г.	Головний спеціаліст відділу організації медичної допомоги населенню та охорони здоров'я дітей та матерів Управління організації та розвитку медичної допомоги населенню Головного управління охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації

Кущевий Е.В.	Лікар відділення онкогематології Національного інституту раку
Каднікова Т.В.	Завідувач відділення онкогематології Національного інституту раку
Клименко С.В.	Завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.м.н.
Лук'янець О.В.	Лікар-гематолог обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру Черкаського обласного онкологічного диспансеру, головний позаштатний гематолог Головного управління охорони здоров'я Черкаської обласної державної адміністрації
Матлан В.Л.	Доцент кафедри гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, с.н.с., к.м.н.
Матюха Л.Ф.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.м.н.
Мартинчик А.В.	Молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку
Новак В.Л.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ і НАМН України зі спеціальності «Гематологія і трансфузіологія», директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор
Новосад О.І.	Науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку
Осинський Д.С.	Заступник головного лікаря Київського міського клінічного онкологічного центру, головний позаштатний спеціаліст з онкології Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, к.м.н.
Парамонов В.В.	Головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансеру
Пастушенко Я.В.	Лікар відділення онкогематології Національного інституту раку

- Семікоз Н.Г. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Променева терапія», професор кафедри онкології і радіології ФПО Донецький національного медичного університету ім. М. Горького, д.м.н., професор
- Степанішина Я.А. Лікар відділення онкогематології Національного інституту раку
- Ткаченко М.М. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Радіологія, Рентгенологія, Ультразвукова діагностика», завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.м.н., професор
- Титоренко І.Б. Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку
- Філоненко К.С. Молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку
- Ярошевський В.С. Головний спеціаліст відділу трансплантації органів і тканин служби крові Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

- Степаненко А.В. Консультант Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», радник Міністра охорони здоров'я, д.м.н., професор
- Горох Є.Л. Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.техн.н.
- Шилкіна О.О. Начальник відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

Адреса для листування:

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», 03151, м.Київ, вул.Ушинського, 40. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я:

<http://www.moz.gov.ua> та <http://www.dec.gov.ua/mtd/>

Рецензенти

- Третьяк Н.М. Завідувач відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор.
- Жулкевич І.В. Професор кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського державного медичного університета імені І.Я. Горбачевського, д.м.н.
- Сівкович С.О. Головний позаштатний спеціаліст з гематології Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, д.м.н., професор.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

За даними Національного канцер-реєстру України в 2010 р. було діагностовано 3556 нових випадків захворювання на лімфоми: 2396 хворих на НХЛ (1257 чоловіків та 1139 жінок) та 1160 – на лімфому Ходжкіна (552 чоловіки та 608 жінок). Кількість пацієнтів з лімфомою, які перебували на обліку в Національному канцер-реєстрі України на кінець 2011 р., становила 27 413 (12520 з неходжкінської лімфомою та 14893 – лімфома Ходжкіна). Кількість зареєстрованих летальних випадків від лімфоми в 2010 р. склала 1632 (393 – лімфома Ходжкіна та 1239 – неходжкінська лімфома).

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Діагностика і лікування лімфом у дорослих», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з лімфомами. Положення й Обґрунтування уніфікованого клінічного протоколу, побудованого на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із злоякісними лімфомами і охоплюють всі етапи. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного виду злоякісних пухлин дозволять суттєво поліпшити та зменшити витрати на медичну допомогу.

Діагноз лімфома встановлюється на основі гістологічного (цитологічного) висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та пухлинного утворення у закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування (далі – заклади спеціалізованої допомоги). Перед початком спеціального лікування проводиться обстеження з метою правильного встановлення виду лімфоми, стадії захворювання. У випадках прогресування захворювання, коли відсутні показання для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та терапевти дільничні відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення лімфом, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги. Суттєву допомогу в їх роботі надають фельдшери та медсестри, які пройшли підготовку за фахом «Медсестринство в онкології».

Перелік закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Заклади, підпорядковані МОЗ України, НАМН України

№ з/п	Заклади охорони здоров'я	Адреса
1	Національний інститут раку	м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43
2	Державна установа «Інститут медичної радіології імені С.П.Григор'єва Національної академії медичних наук України»	м. Харків, вул. Пушкінська, 82

№ з/п	Заклади охорони здоров'я	Адреса
3	Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» Національної академії медичних наук України	м. Львів, вул. Генерала Чупринки, 45
4	Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України»	м. Київ, вул. М.Берлінського, 12
5	Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»	м. Київ, пр. Перемоги, 119/121
6	Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К.Гусака Національної академії медичних наук України	83045, м. Донецьк, пр. Ленінський, 6.47

Комунальні заклади охорони здоров'я

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
1	АР КРИМ	Кримська республіканська установа «Онкологічний клінічний диспансер»	95023, м. Сімферополь, вул. Беспалова 49-А.
		Відокремлений підрозділ кримської республіканської установи «Онкологічний клінічний диспансер» у м. Керч	98300, м. Керч, вул. Орджонікідзе, 66
		Феодосійська міська лікарня, онкологічне відділення	98100 м. Феодосія, вул. Ген. Горбачова, 4
2	Вінницька область	Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер	21021 м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 84
3	Волинська область	Волинський обласний онкологічний диспансер	43018 м.Луцьк, вул.Тимирязєва, 1
		Волинська обласна клінічна лікарня, відділення гематології	43018 м. Луцьк, пр-т Грушевського, 21
4	Дніпропетровська область	Комунальний заклад «Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер»	49055 м. Дніпропетровськ, вул. Гавриленко 1
		Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4	49102м. Дніпропетровськ вул. Ближня, 31

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
		Комунальний заклад «Криворізький онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради	50048 м. Кривий Ріг, Дніпропетровське шосе, 1
5	Донецька область	Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад «Донецький обласний протипухлинний центр»	83092 м. Донецьк, вул. Полоцька, 2-а
		Комунальна лікувально-профілактична установа «Міський онкологічний диспансер м. Донецька»	83087 м. Донецьк, вул. Калініна, 11
		Комунальний заклад охорони здоров'я «Міський онкологічний диспансер м. Єнакієве»	86420 м. Єнакієво, вул. Фурманова, 2
		Комунальна лікувально-профілактична установа "Міський онкологічний диспансер м.Краматорська"	84307 м. Краматорск, вул. Орджонікідзе, 1
		Комунальна лікувально-профілактична установа «Міський міжрайонний онкологічний диспансер м. Маріуполя»	87500 м. Маріуполь, пр. Леніна, 80
		Комунальна лікувально-профілактична установа "Міський онкологічний диспансер м. Горлівка"	84601 м. Горлівка, пр. Леніна, б.28
		Онкологічне відділення Артемівської ЦРЛ	84500, м. Артемівськ, в. Артема, б.10
		Онкологічне відділення МЛ №2 м. Макіївки	86120, м. Макіївка, в.Ферганська, б.12
		Онкологічне відділення МЛ №2 м. Сніжне	86503, м. Сніжне, в. Першоуральська, б.1
6	Житомирська область	Житомирський обласний онкологічний диспансер	10013 м. Житомир вул. Фещенко-Чупівського, 24/4
		Житомирська обласна клінічна лікарня імені О.Ф.Гербачевського, Гематологічний центр	10002 м. Житомир, вул. Червоного Хреста, 3
7	Запорізька область	Запорізький обласний онкологічний диспансер	69040м. Запоріжжя вул. Культурна, 177-а
		Комунальна установа «Запорізька обласна клінічна лікарня», відділення	69600, м. Запоріжжя, Оріхівське шосе, 10

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
		гематології	
8	Закарпатська область	Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер,	88014 м. Ужгород, вул. Бродлоковича,2
9	Івано-Франківська область	Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер	76018 м. Івано-Франківськ, вул. Медична, 17
10	м.Київ	Київський міський клінічний онкологічний центр	3115 м. Київ, вул. Верховинна, 69
		Київський центр трансплантації кісткового мозку	04115 м. Київ, Пр. Перемоги, 119
		Київська міська клінічна лікарня №9	м. Київ, вул. Ризька, 1
11	Київська область	Комунальний заклад Київської обласної ради "Київський обласний онкологічний диспансер"	04050 м. Київ, вул. Боговутівська, 1
		Комунальний заклад Київської обласної ради «Білоцерківський обласний онкологічний диспансер»	09100 Київська обл., м. Біла Церква, вул. Ярослава Мудрого, 56
12	Кіровоградська область	Кіровоградський обласний онкологічний диспансер	25011м. Кіровоград вул. Ялтинська,1
		Кіровоградська обласна клінічна лікарня, відділення гематології	м. Кіровоград, пр-т Університетський, 2/5
13	Луганська область	Луганський обласний клінічний онкологічний диспансер	91017 м. Луганськ, вул. Краснодонська, 8
		Комунальний заклад «Алчевський обласний онкологічний диспансер»	94200 м. Алчевськ, вул. Гагаріна, 23Б
14	Львівська область	Львівський обласний онкологічний диспансер	79031 м. Львів вул.Гашека, 2-а
		Львівський державний онкологічний регіональний променево-діагностичний центр	79031 м. Львів, вул. Ярослава Гашека, 3-а
		Львівська обласна клінічна лікарня	м. Львів, вул. Чернігівська 7
15	Миколаївська область	Миколаївський обласний онкологічний диспансер	54044 м. Миколаїв, вул. Миколаївська, 18

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
		Миколаївська обласна лікарня – заклад комунальної власності області, відділення гематології	м. Миколаїв, вул. Київська, 1
16	Одеська область	Комунальна установа «Одеський обласний онкологічний диспансер»	65056 м. Одеса, вул. Нежданової, 32
Комунальна установа «Одеська обласна клінічна лікарня», гематологічне відділення		65000, м. Одеса, вул. Ак.Заболотного, 26	
Міська лікарня №3 м.Ізмаїл		68600 м. Ізмаїл, вул. Шевченко, 1	
17	Полтавська область	Полтавський обласний онкологічний диспансер	36011 м. Полтава, вул. Володарського, 7-а
Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Скляфософського		м. Полтава, вул. Шевченка 23	
Кременчуцький міський онкологічний диспансер		39600 м. Кременчук, вул. 40 років Жовтня, 60/1	
18	Рівненська область	Рівненський обласний онкологічний диспансер	33009 м. Рівне вул.О.Олеся, 12
Рівненська обласна клінічна лікарня, онкогематологічне відділення		33000, м. Рівне, вул. Київська, 78-г	
19	м.Севастополь	Севастопольський міський онкологічний диспансер	99028 м. Севастополь, вул.Єрошенко, 13
20	Сумська область	Обласний комунальний заклад «Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер»	40003 м. Суми, вул. Привокзальна, 31
21	Тернопільська область	Комунальна установа Тернопільської обласної ради «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер»	46023 м. Тернопіль, вул. Кунчинського,8
22	Харківська область	Комунальний заклад охорони здоров'я «Харківський обласний клінічний онкологічний центр»	61070 м. Харків, вул. Лісопарківська, 4
23	Херсонська область	Херсонський обласний онкологічний диспансер	73000 м. Херсон Кіндійське шосе, 26 б
		Херсонська обласна клінічна лікарня	73000, м. Херсон, пр. Ушакова,67

№ з/п	Адміністративно - територіальне підпорядкування	Заклади охорони здоров'я	Адреса
24	Хмельницька область	Хмельницький обласний онкологічний диспансер	29009 м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1
		Хмельницька обласна лікарня, відділення гематології	29000 м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1
25	Чернівецька область	«Чернівецький обласний онкологічний диспансер»	58000 м. Чернівці, вул. Червоноармійська, 242
26	Черкаська область	Обласний лікувально-діагностичний гематологічний центр Черкаського обласного онкологічного диспансеру	18009 м. Черкаси, вул. Менделєєва, 7
27	Чернігівська область	Комунальний лікувально-профілактичний заклад «Чернігівський обласний онкологічний диспансер»	14029 м. Чернігів, пр. Миру, 211

III. Основна частина

III.1 ДЛЯ УСТАНОВ, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики лімфом.

Існують докази щодо впливу способу життя та оточуючого середовища на виникнення лімфом.

Існують докази щодо впливу *Helicobacter pylori* на виникнення В-клітинної лімфоми шлунку.

Основні фактори ризику розвитку лімфом:

- Більшість випадків НХЛ діагностується у людей старше 60 років;
- Вроджений імунodefіцит та набутий імунodefіцит, викликаний в тому числі застосуванням імуносупресивних препаратів з приводу пересадки органів, цитостатичних препаратів при лікуванні злоякісних захворювань;
- Ожиріння, перевищення індекса маси тіла понад 30 кг/м² , розрахований за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла(кг)}}{[\text{зріст (м)}]^2}$$

- Інфікування вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ);
- Інфікування вірусом Епштейна-Барра;
- Інфікування *Helicobacter pylori* пов'язане із зростанням ризику екстранодальної мукозасоціюваної MALT-лімфоми;
- Лімфома Ходжкіна в анамнезі;
- Вплив іонізуючої радіації понад природний рівень;
- Тривалий контакт з бензолом, гербіцидами та інсектицидами;
- Тютюнопаління.

Необхідні дії лікаря

1.1. Всіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, скеровувати на профілактичний огляд стосовно онкологічної патології – онкопрофогляд 1 раз на рік.

1.2. Рекомендувати уникати впливу факторів ризику розвитку лімфом, що пов'язані зі способом життя та з оточуючим середовищем.

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти зі збільшеними лімфатичними вузлами мають бути направленні до спеціаліста – онколога, гематолога після виключення інфекційного процесу впродовж 10 днів.

Обґрунтування

Діагноз лімфома встановлюється у закладі спеціалізованої допомоги на підставі гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лімфаденопатія є патогномонічним симптомом при лімфомах.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфоаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

2.3. Виключити інфекційний характер процесу.

2.4. Скерувати пацієнта зі збільшеними лімфатичними вузлами, якщо відсутня позитивна динаміка при наявності В-симптомів (див. розділ IV.1.1), впродовж 10 днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ III.3.).

3. Лікування**Положення протоколу**

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій та навіть одужанню пацієнтів з лімфомами.

Обґрунтування

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна здійснюється виключно у закладах спеціалізованої допомоги.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій онколога, гематолога та інших спеціалістів та надавати інформацію на основі даних адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування лімфом у дорослих» та пам'ятки для пацієнта з лімфомами (додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію**Положення протоколу**

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується в заклади, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на рак, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування лімфоми.

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш тривалій виживаності.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування злоякісної лімфоми пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. розділ III.4).
- 4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).
- 4.3. Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о).
- 4.4. Взаємодіяти з районним онкологом, щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан хворих.
- 4.5. Надавати інформацію пацієнтам, які перенесли спеціальне 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.
- 4.6. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.
- 4.7. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1). Періодичний фізикальний огляд, спрямований

на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на рак, під час курсів підвищення кваліфікації на базі онкологічного диспансеру, розроблені на основі рекомендацій психологів.

III.2. ДЛЯ УСТАНОВ НЕОНКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ (СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на лімфому впродовж 10 днів скеровується до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або інший – за бажанням пацієнта (див. розділ III.3.).

Обґрунтування

Діагноз лімфома встановлюється у закладі спеціалізованої допомоги на підставі гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лімфаденопатія є патогномонічним симптомом при лімфомах.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфоаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

2.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

2.3. Лабораторне дослідження крові:

2.3.1. Розгорнутий загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ;

2.3.2. Біохімічний аналіз крові: ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози;

2.3.3. Обстеження на сифіліс, гепатити, ВІЛ.

2.4. Інструментальні дослідження:

2.4.1. ЕКГ;

2.4.2. Рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях;

2.4.3. УЗД лімфатичних вузлів шії, аксиллярних, пахвинних, черевної

порожнини (печінки, селезінки), малого тазу;

2.4.5. Ендоскопія при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту.

2.5. Консультація:

2.5.1. Інфекціоніста;

2.5.2. Гастроентеролога;

2.5.3. Дерматолога;

2.5.4. Гінеколога

та ін. за показаннями.

2.6. При формуванні за результатами обстеження підозри на лімфому, виключення інфекційного характеру процесу, при відсутності позитивної динаміки та наявності В-симптомів (див. розділ IV.1.1) – скерувати пацієнта впродовж 10 днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ III.3.).

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна здійснюється виключно у закладах спеціалізованої допомоги.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнтам фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.

3.2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним рекомендацій онколога, гематолога та інших спеціалістів, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у районного онколога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, в закладах, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому

синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Деякі форми психотерапії приносять користь хворим на рак пацієнтам, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування лімфоми.

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш тривалій виживаності.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування злоякісної лімфоми пацієнт потребує постійного нагляду районного онколога.

Необхідні дії лікаря - районного онколога

Обов'язкові

4.1. Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

4.2. Організація надання медичної допомоги пацієнтам в проміжках між курсами спеціального лікування, після завершення спеціального лікування.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта за консультацією, при самостійному зверненні пацієнта або особи, яка доглядає за пацієнтом, – надавати інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високим ризиком виникнення рецидиву або іншої пухлини.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на лімфому до закладу спеціалізованої допомоги:

2.3.1. Клінічний аналіз крові (загальний);

2.3.2. Біохімічний аналіз крові;

2.3.3. Висновок спеціаліста з інфекційних захворювань;

2.3.4. Висновок рентгенолога, рентгензнімки органів грудної клітки в 2 проєкціях додаються обов'язково;

2.3.5. Висновок УЗД дослідження, УЗД-знімки додаються обов'язково.

III.3. ДЛЯ УСТАНОВ, ЩО НАДАЮТЬ СПЕЦІАЛІЗОВАНУ ОНКОЛОГІЧНУ/ГЕМАТОЛОГІЧНУ, ТРЕТИННУ (ВИСОКО- СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ (ЗАКЛАДИ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ)

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностика злоякісних лімфом полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення, яке походить з лімфоїдної тканини, встановлення нозологічної форми, гісто-, імуногістохімічного варіанту лімфоми. Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії.

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань до застосування спеціального лікування.

Перед початком спеціального лікування необхідно визначити прогностичні фактори з метою визначення групи ризику (див. розділ IV.1.2).

Обґрунтування

Морфологічне дослідження та стадіювання є основними заходами в діагностиці лімфом, оскільки саме морфологічна форма визначає вибір методів спеціального лікування (додаток 2).

Хірургічна біопсія повинна виконуватись в найбільш клінічно значущому місці; необхідно намагатись видалити лімфатичний вузол непошкодженим (додаток 3).

КТ є обов'язковим методом для стадіювання захворювання. Всі пацієнти повинні пройти КТ шиї, грудної клітки, черевної порожнини і тазу з внутрішньовенним введенням контрасту.

Остеосцинтиграфія – ефективний метод виявлення ураження кісток скелету.

Трепанобіопсія кісткового мозку дозволяє точніше виявити ураження кісткового мозку, в т.ч. за допомогою ІГХД.

Тест на вагітність необхідний для уникнення тератогенного впливу спеціального лікування на плід.

При проведенні протипухлинного лікування частина пацієнтів може втрачати фертильність, консультація спеціаліста з репродуктивної медицини дозволяє заготовити генетичний матеріал або призначити протекторну терапію.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів (див. розділ IV.1.1).

1.2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

- 1.3. Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливості подальшого зберігання вагітності.
- 1.4. Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG (див. розділ IV.1.2.).
- 1.5. Верифікація діагнозу
- 1.5.1. 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;
- Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики лімфом: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органа; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако-, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.
- Протипоказання до оперативного втручання:
Стан пацієнта за шкалою ECOG 4 бали. При стані пацієнта за шкалою ECOG 3 бали і менше питання про можливість 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 про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується повторно;
- 1.5.2. Імуногістохімічне дослідження матеріалу біопсії. Якщо матеріал неналежної якості – повторна (до трьох разів) біопсія до отримання результатів належної якості;
- 1.5.3. Стернальна пункція/трепанобіопсія кісткового мозку з наступним морфологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне (до трьох разів) дослідження до отримання результатів належної якості;
- 1.6. З метою уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта:
- 1.6.1. Лабораторні дослідження:
- а) Клінічний аналіз крові (загальний) з обов'язковим визначенням ШОЕ;
 - б) Біохімічний аналіз крові (ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, глюкоза);
 - в) Коагулограма;
 - г) Обстеження на сифіліс, ВІЛ;
 - д) Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна ПЛР і консультація інфекціоніста;
 - е) Загальний аналіз сечі;
 - є) β -2 мікроглобулін;
 - ж) Визначення білкових фракцій методом електрофорезу (кількість М-протеїну) та імунофіксація сироватки крові та сечі (при підозрі на

макроглобулінемію Вальденстрема);

з) Визначення вірусу Епштейна-Барра при підозрі щодо лімфоми Беркіта – вірусу Епштейна-Барра при ВІЛ-асоційованих та Т/НК-клітинних лімфомах, в окремих випадках при периферичних Т-клітинних лімфомах.

1.6.2. Інструментальні дослідження:

а) КТ шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту. Особливості виконання та оцінки результатів КТ: необхідно зазначити два діаметри лімфатичних вузлів та новоутворень (найбільшого і перпендикулярного до нього), виділити максимум 6 вузлів домінантних (задовгі 1,5 см та ширші 1 см), та 4 недомінантних (менші за вказані розміри) лімфатичних вузла та вогнища уражень, а також оцінювані вогнища (плеврит, перикардит, асцит, ураження кісток, проростання органів, плеври, перикарду тощо), розміри селезінки, печінки.

б) УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);

в) ЕКГ / Ехо-К;

г) Ендоскопія – при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;

д) КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;

е) Остеосцинтиграфія – при симптомах ураження кісток;

є) При підозрі ураження параназальних синусів, молочної залози, яєчок, периорбітальної області, ЦНС, паравертебральної області, кісткового мозку, ВІЛ/СНІДі – люмбальна пункція.

1.7. Оцінка прогностичних індексів для визначення групи ризику (за міжнародними прогностичними індексами, які наведені в розділі IV.1.2).

1.8. Організувати консиліум у складі спеціалістів: онколога гематолога, лікаря з променевої терапії, хірурга-онколога для визначення плану лікування.

Бажані

1.9. Імунофенотипування.

1.10. Цитохімічне дослідженням мазків кісткового мозку та периферичної крові.

1.11. Молекулярно-генетичні маркери для визначення генних мутацій, мутації bcl-2, bcl-1, c-myc – за показаннями.

1.12. Цитогенетичний або FISH-аналіз t(14;18); t(3;v); t(8;14); t(11;14) – за показаннями.

1.13. Визначення вірусу Епштейна-Барра.

1.14. Консультація спеціаліста з репродуктивної медицини з питань збереження дітородної функції перед спеціальним лікуванням за бажанням пацієнта.

1.15. ПЕТ-дослідження.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

До закладів спеціалізованої допомоги пацієнт з підозрою на лімфому скеровується лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом, районним онкологом, іншим лікарем-спеціалістом.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз лімфому потребує госпіталізації пацієнта для проведення інвазивних діагностичних процедур, спеціального лікування при відсутності протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Ознайомити пацієнта з переліком можливих втручань, очікуваними ризиками та отримати перед госпіталізацією до стаціонару Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о)

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування лімфому полягає у застосуванні хіміо-, імуно- та променевої терапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, морфології та стадії пухлини. При локалізації лімфом в органах (наприклад, шлунку) застосовується хірургічне лікування з урахованням стадії процесу.

Обґрунтування

Вибір лікування лімфому 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. Саме тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і часу прийому кожного лікарського засобу, дози і часу опромінення.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначити спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування залежно від варіанту злоякісної лімфому (розділ IV.2, додатки 4, 5).

3.2. Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу

При виписуванні пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

1. Завершення запланованого об'єму терапії;
2. Відсутність ускладнень терапії, що потребують лікування в стаціонарі;
3. Неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о).
- 4.2. Надати пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, інформацію про можливі віддалені побічні ефекти лікування (додаток 1), необхідність проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації.
- 4.3. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

5. Диспансерне спостереження

Положення протоколу

В зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з лімфомою підлягають диспансеризації з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Обґрунтування

Пацієнти зі злоякісними лімфомами підлягають диспансерному спостереженню довічно.

Обстеження відповідно плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або іншої пухлини.

Необхідні дії лікаря**Обов'язкові**

Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації.

План диспансеризації

1. Обстеження, які виконуються **протягом першого року** після закінчення спеціального лікування.

1.1. Один раз на 3 місяці:

1.1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, селезінки.

1.1.2. Лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози);

1.2. Один раз на 6 місяців:

1.2.1. КТ шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу або рентгенографія органів грудної клітки (при неможливості зробити КТ);

1.2.2. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);

1.2.3. ЕКГ / Ехо-К;

1.3. Один раз на рік контроль тиреотропного гормону після проведення променевої терапії на ділянку шиї;

1.4. При наявності симптомів ураження:

1.4.1. КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;

1.4.2. Ендоскопія призначається при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;

1.4.3. Остеосцинтиграфія призначається при ознаках ураження кісток.

2. Обстеження, які виконуються **протягом другого року** після закінчення спеціального лікування.

2.1. Один раз на 6 місяці:

2.1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, селезінки;

2.1.2. Лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози);

2.2. Один раз на 6 місяців:

2.2.1. КТ шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, за очеревинного простору, малого тазу або рентгенографія органів грудної клітки (при

- неможливості зробити КТ);
- 2.2.2. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);
- 2.2.3. ЕКГ / Ехо-К;
- 2.3. Один раз контроль тиреотропного гормону після проведення променевої терапії на ділянку ший;
- 2.4. При наявності симптомів ураження:
- 2.4.1. КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС
- 2.4.2. Ендоскопія призначається при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- 2.4.3. Остеосцинтиграфія призначається при ознаках ураження кісток.
3. Обстеження, які виконуються **протягом третього – п'ятого років** після закінчення спеціального лікування: один раз на 12 місяців.
- 3.1. КТ ший, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу або рентгенографія органів грудної клітки (при неможливості зробити КТ);
- 3.2. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);
- 3.3. ЕКГ / Ехо-К;
- 3.4. Контроль тиреотропного гормону після проведення променевої терапії на ділянку ший;
- 3.5. При наявності симптомів ураження:
- 3.5.1. КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;
- 3.5.2. Ендоскопія призначається при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- 3.5.3. Остеосцинтиграфія призначається при ознаках ураження кісток.
4. Жінкам через 8-10 років після закінчення лікування або починаючи з 40-річного віку щороку проводиться УЗД молочних залоз, за показаннями – мамографія. Якщо проводилась променева терапія на ділянку середостіння у віці від 10 до 30 років, окрім мамографії рекомендується МРТ молочних залоз щороку.
5. Рекомендується щорічна вакцинація проти вірусу грипу, особливо, після проведення променевої терапії на ділянку середостіння або терапії блеоміцином.
6. Після п'ятого року після закінчення спеціального лікування і впродовж наступних років, обстеження виконуються згідно зі скаргами та даними фізикального обстеження.

7. При підозрі на рецидив захворювання, появу іншої пухлини – див. п. 2. Діагностика розділу III.4.

8. Пацієнт перебуває на диспансерному обліку довічно.

IV. Опис етапів медичної допомоги

IV.1. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

IV.1.1. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста онколога/гематолога

НОВОУТВОРЕННЯ:

- Збільшення лімфатичних вузлів або пухлинне новоутворення без ознак інфекційного процесу;
- Пухлинне новоутворення на шкірі, не пов'язане з дерматологічним захворюванням;
- Збільшення селезінки та печінки.

СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):

- Нічне профузне спітніння;
- Температура тіла вище 38⁰ С не менш 3-х днів без ознак запалення;
- Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

IV.1.2. Прогностичні індекси

Міжнародний прогностичний індекс ІРІ для неходжкінських лімфом

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
Вік	≤60 років	>60 років
ЛДГ	≤N	>N
Загальний стан за ECOG	0;1	2;3;4
Стадія за Ann-Arbor	I/II	III/IV
Екстранодальні вогнища	≤1	>1

Група ризику	Кількість балів
Низького	0;1
Низького проміжного	2
Високого проміжного	3
Високого	4;5

Міжнародний прогностичний індекс, модифікований для пацієнтів з неходжкінськими лімфомами молодше 60 років

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
ЛДГ	≤N	>N

Загальний стан за ECOG	0;1	2;3;4
Стадія за Ann-Arbor	I/II	III/IV

Група ризику	Кількість балів
Низького	0
Низького проміжного	1
Високого проміжного	2
Високого	3

Додаткові фактори ризику при НХЛ:

- підвищена концентрація β_2 мікроглобуліну;
- високий проліферативний індекс злоякісних клітин (наприклад, підвищена експресія ядерного антигену Ki-67);
- знижений рівень гемоглобіну крові;
- наявність несприятливих хромосомних аберацій, експресія генів медикаментозної резистентності (t(14;18); t(3;v); t(8;14)).

Міжнародний прогностичний індекс FLIP1 для фолікулярних лімфом

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
Вік	≤ 60 років	> 60 років
ЛДГ	$\leq N$	$> N$
Рівень гемоглобіну, г/л	≥ 120	< 120
Стадія за Ann-Arbor	I/II	III/IV
Число нодальних зон ураження	≤ 4	> 4

Група ризику	Кількість балів
Низького	0;1
Проміжного	2
Високого	3 та > 3

Міжнародний прогностичний індекс MIP1 для мантийноклітинної лімфоми

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1	Кількість балів 2	Кількість балів 3
Вік	≤ 50 років	50-59 років	60-69 років	≥ 70 років
Стан за ECOG	0-1	-	2-4	-
ЛДГ	$< 0,67$	$0,67 < 1,0$	$1,0 < 1,5$	$\geq 1,5$
Лейкоцити ($10^9/\text{л}$)	$< 6,7$	$6,7 < 10$	$10,0 < 15,0$	$\geq 15,0$

Група ризику	Кількість балів
Низького	0-3
Проміжного	4-5

Високого	6-11
----------	------

Міжнародний прогностичний індекс ТІРІ для периферичних Т-клітинних неходжкінських лімфом

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
Вік	≤60 років	>60 років
ЛДГ	≤N	>N
Загальний стан за ECOG	0; 1	2; 3; 4
Ураження кісткового мозку	відсутнє	наявне

Група ризику	Кількість балів
Низького	0
Низького проміжного	1
Високого проміжного	2
Високого	3; 4

Міжнародний прогностичний індекс для первинної лімфоми ЦНС IELSG (крім ВІЛ-позитивних пацієнтів)

Критерій	Кількість балів 0	Кількість балів 1
Вік	≤60 років	>60 років
ЛДГ	≤N	>N
Загальний стан за ECOG	0; 1	2; 3; 4
Рівень білка у спинно-мозковій рідині (СМР)	≤N	>N

Група ризику	Кількість балів
Низького	0; 1
Проміжного	2; 3
Високого	4

Міжнародний прогностичний індекс (IPS) при лімфомі Ходжкіна

Основні несприятливі прогностичні фактори (для I-II стадій)	Несприятливі прогностичні фактори за (для III-IV стадій)
<ul style="list-style-type: none"> • велика пухлинна маса (розміри пухлини в середостінні більше 10 см, розміри лімфатичних вузлів більше 5 см) ("bulky disease"); • наявність екстранодальних вогнищ ураження; • ураження лімфатичних вузлів 3-х або більше зон; • підвищення ШОЕ > 50 мм/год за відсутності симптомів інтоксикації, 	<ul style="list-style-type: none"> • вік старше 65 років; • IV стадія захворювання; • чоловіча стать; • рівень гемоглобіну нижче 105 г/л; • кількість лімфоцитів менше 8 % ; • кількість лейкоцитів вища за 15×10^9/л; • рівень альбуміну в сироватці крові нижче 40 г/л.

або >30 мм/год при наявності В-симптомів; • наявність інтоксикаційних В-симптомів.	
---	--

Прогноз	Стадія
Сприятливий прогноз	Стадії I/II без факторів ризику
Ранні стадії, проміжний прогноз	Стадії I-IIA з 1 та більше фактором ризику; ІВ з 1 фактором ризику (тільки не фактор А/В)
Несприятливий прогноз	Стадії ІВ з 1 та більше фактором ризику (А/В), стадії III-IV

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		

IV.2. Лікування злоякісних лімфом та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування лімфоми визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта.

Перед призначенням лікування обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу і максимально точне визначення стадії захворювання, групи ризику. План лікування вперше виявленого пацієнта визначається під час комісійного огляду спеціалістів: онколога/ гематолога, хірурга-онколога, лікаря з променевої терапії.

В окремих випадках при відсутності морфологічної верифікації після триразової біопсії рішення стосовно спеціального лікування може бути обґрунтовано консилиумом у складі лікарської контрольної комісії відділення за участю онколога/гематолога, променевого терапевта, онколога-хірурга.

Спеціальне протипухлинне лікування залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і тяжкості стану пацієнта передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

- Стан за шкалою ECOG 4 бали.
- Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи важкого ступеню.
- Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III IV ступеню за CTCAE (додаток 6)) до усунення проявів токсичності.

Оцінка відповіді на терапію здійснюється за критеріями CHESON 1999, при доступності ПЕТ – CHESON 2007.

Критерії відповіді на лікування у пацієнтів із злоякісними лімфомами згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи за CHESON, 1999

Повна відповідь (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 склали більше ніж 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до 1,5 см. Якщо розміри уражених лімфовузлів склали 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 (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 невідтверджена (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 (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 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 (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 (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 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, ОЦК, 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. 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.
 - Поняття ПВн відсутнє для пацієнтів, яким проводилося ПЕТ, окрім тих пацієнтів, у яких після терапії наявні вогнища невизначеного генезу в кістковому мозку.

Часткова відповідь (ЧВ)

- 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.
- 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 вище перерахованими критеріями, але мають ураження КМ.
- Відсутність нових вогнищ захворювання:

1. якщо не проводився 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 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 ПГЗ.
- $\geq 50\%$ збільшення суми діаметрів більше, ніж одного ЛВ або $\geq 50\%$ 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 початку 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.

IV.3. Схеми медикаментозного лікування окремих видів лімфом (додаток 5)

- 3.3.1. Лікування пацієнтів з екстранодальною мукозасоціюваною лімфомою (MALT);
- 3.3.2. Лікування пацієнтів з первинною лімфомою ЦНС;
- 3.3.3. Лікування пацієнтів з вперше виявленими агресивними неходжкінськими лімфомами;
- 3.3.4. Лікування пацієнтів з неходжкінськими лімфомами високого ступеню злякисності (високоагресивними);
- 3.3.5. Лікування пацієнтів з вперше виявленими неходжкінськими

- лімфомами низького ступеню злоякісності (індолентними);
- 3.3.6. Лікування пацієнтів з макроглобулінемією Вальденстрема;
 - 3.3.7. Лікування пацієнтів з вперше виявленими Т-клітинними лімфомами;
 - 3.3.8. Лікування пацієнтів з вперше виявленою мантийноклітинною неходжкінською лімфоною;
 - 3.3.9. Лікування пацієнтів з резистентними та рецидивними формами неходжкінських лімфом;
 - 3.3.10. Лікування пацієнтів з вперше виявленою лімфоною Ходжкіна;
 - 3.3.11. Лікування пацієнтів з первинно-рефрактерними формами лімфоми Ходжкіна;
 - 3.3.12. Лікування пацієнтів з рецидивною формою лімфоми Ходжкіна;
 - 3.3.13. Терапія супроводу (додаток 7).

IV.4. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які перенесли лікування з приводу лімфоми, направлена на позбавлення медичних, соціальних, трудових проблем. Важливою є психосоціальна та трудова реабілітація, яка може бути реалізована як індивідуальна робота з психологом, так і шляхом участі пацієнтів у діяльності волонтерських організацій.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛКПМД (КМП)) перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП).

5.1. Вимоги до установ, які надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, які повинні періодично підвищувати кваліфікацію з питань діагностики та паліативної допомоги при злоякісних новоутворюваннях на короткотермінових курсах в регіональному онкологічному закладі. В сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами (медичними сестрами загальної практики), які мають відповідну підготовку за фахом «Медсестринство в онкології».

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вимоги до установ, які надають вторинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-онколог, лікар-гематолог. Медичні сестри (фельдшери), які допускаються до догляду за пацієнтами, повинні пройти спеціальну підготовку за фахом «Медсестринство в онкології». Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, рентгенолога, лікаря-лаборанта.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Рентгенодіагностичне обладнання, ультразвуковий діагностичний апарат, електрокардіограф, лабораторне обладнання, загальноклінічне обладнання та інше відповідно до табеля оснащення.

5.3. Вимоги до установ, які надають третинну медичну допомогу

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікарі: онколог/гематолог, хірург-онколог, лікар з променевої терапії. Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, лікар-лаборант, патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення закладів охорони здоров'я, які надають медичну допомогу онкологічним хворим.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби:

Бендамустин, Блеоміцин, Вінбластин, Вінкристин, Дакарбазин, Доксорубіцин, Епірубіцин, Етопозид, Іфосфамід, Ломусти́н, Метотрексат, Мітоксантрон, Прокарбазин, Ритуксимаб, Флударабін, Хлорамбуцил, Циклофосфамід, Цитарабін.

2. Глюкокортикоїди: Дексаметазон, Метилпреднізолон, Преднізолон.

3. Антианемічні засоби: Дарбепое́тин альфа, Еритропоетин.

4. Продукти донорської крові (які можуть виготовлятися в закладах служби крові): Еритроцити, Тромбоцити, Компоненти крові вірусінактивовані, Плазма свіжозаморожена.

5. Інтерферони: Інтерферон альфа-2b.

6. Колоніестимулюючі фактори: Ленограстим, Філграстим.

7. Кровозамінники та перфузійні розчини: Глюкоза, Кальцію глюконат, Магнію сульфат, Манітол, Натрію гідрокарбонат, Натрію тіосульфат, Натрію хлорид, Розчин альбуміну людини.

8. Ретиноїди: Третиноїн.

9. Засоби для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії: Кальцію фолінат, Месна.

10. Протиблювотні засоби та засоби, що усувають нудоту: Апрепітант, Ондансетрон, Тропісетрон.

11. Анальгетичні засоби – опіоїди: Морфін, Кодеїн, Морфін + наркотин + папаверин + кодеїн + тебаїн, Тримеперидин, Фентаніл, Парацетамол + дицикловерин + декстропропаксифен, Бупренорфін, Буторфанол, Налбуфін, Трамадол, Трамадол + Парацетамол.

12. Неопіоїдні анальгетики (інші анальгетики та антипіретики): Кислота ацетилсаліцилова, Ацетилсаліцилат лізину, Кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн, Кислота ацетилсаліцилова + кислота аскорбінова, Метамізол натрію, Метамізол натрію + дифенгідрамін, Метамізол натрію + кофеїн-бензоат натрію, Метамізол натрію + парацетамол + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн, Парацетамол, Парацетамол + ібупрофен, Парацетамол + кислота аскорбінова, Парацетамол + дицикловерин, Парацетамол + диклофенак, Парацетамол + декстрометорфан, Парацетамол + фенілефрин, Нефопам.

13. Протимікробні засоби: Амікацин, Амоксицилін + Клавуланова кислота, Амфотерицин В, Ацикловір, Ванкоміцин, Валцикловір, Вориконазол, Ганцикловір, Іміпенем + Циластатин, Ітраконазол, Каспофунгін, Лінезолід, Меропенем, Метронідазол, Позаконазол, Сульфаметоксазол + Триметопрім, Флуконазол, Цефепім, Цефоперазон, Цефтазидим, Ципрофлоксацин.

14. Антитромботичні засоби: Гепарин, Далтепарин, Еноксапарин, Надропарин.

15. Бісфосфонати: Кислота золедрінова, Кислота ібандрінова, Кислота клодрінова, Кислота памідрінова.

16. Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп в терапії супроводу: Алопуринол, Бензидамін, Гіалуронідаза, Диметилсульфоксид, Дифенгідрамін, Допамін, Дротаверин, Клемастин, Лактулоза, Лоперамід, Макрогол, Метоклопрамід, Натрію пікосульфат, Октреотид, Піридоксин, Платифілін, Повідон-йод, Фуросемід, Хлоропірамін.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів

- 6.1. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/терапевта дільничного локального протоколу ведення пацієнта зі злякисними новоутвореннями лимфоїдної, кроветворної та споріднених їм тканин;
- 6.2. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з лімфомами;
- 6.3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
- 6.4. Відсоток випадків лімфоми, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
- 6.5. Вживаність пацієнтів з лімфомами.

Обчислення індикаторів

6.1.1. Назва індикатора.

Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злякисними новоутвореннями лимфоїдної, кроветворної та споріднених їм тканин.

6.1.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.1.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.1.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.1.5. Характеристики знаменника індикатора

6.1.5.1. Джерело (первинний документ). Звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування.

6.1.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної

медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування.

6.1.6. Характеристики чисельника індикатора

6.1.6.1. Джерело (первинний документ). ЛПМД, наданий лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

6.1.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам зі злякисними новоутвореннями лимфоїдної, кроветворної та споріднених їм тканин (наданий екземпляр ЛПМД).

6.1.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.1.7.1. Тип підрахунку. Ручне обчислення.

6.1.7.2. Детальний опис алгоритму. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

6.1.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) на первинному рівні охорони здоров'я регіону. Якість медичної допомоги пацієнтам з лімфомами, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора :

2013 р. – 50 %

2014 р. – 90 %

2015 р. та подальший період – 100 %.

6.2.1. Назва індикатора.

Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнтів з лімфомами.

6.2.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.2.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.2.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Дані надаються закладами спеціалізованої допомоги, розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.2.5. Характеристики знаменника індикатора

6.2.5.1. Джерело (первинний документ). Звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

6.2.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

6.2.6. Характеристики чисельника індикатора

6.2.6.1. Джерело (первинний документ). ЛПМД, наданий закладом спеціалізованої допомоги.

6.2.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з лімфомами (наданий екземпляр ЛПМД).

6.2.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.2.7.1. Тип підрахунку. Ручне обчислення.

6.2.7.2. Детальний опис алгоритму. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

6.2.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з лімфомами, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора :

2013 р. – 50 %

2014 р. – 90 %

2015 р. та подальший період – 100 %.

6.3.1. Назва індикатора.

Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

6.3.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.3.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Лікар загальної практики – сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.3.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані

Дані про кількість пацієнтів, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.3.5. Характеристики знаменника індикатора

6.3.5.1. Джерело (первинний документ). Медична карта амбулаторного хворого (форма №025/о). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.3.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом «Лімфома».

6.3.6. Характеристики чисельника індикатора

6.3.6.1. Джерело (первинний документ). Медична карта амбулаторного хворого (форма №025/0), вкладний листок №2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого"). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.3.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом «Лімфома», для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування.

6.3.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.3.7.1. Тип підрахунку. Ручне обчислення. При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма №025/0) або Реєстраційній карті хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о)– автоматизована обробка.

5.3.7.2. Детальний опис алгоритму. Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма №025/о, форма №030-6/о), затверджені наказом МОЗ України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини), з діагнозом «Лімфома», а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

6.3.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, а також наявність або відсутність повторних проявів (рецидивів) захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар загальної практики – сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Суттєві відмінності між значеннями даного індикатора та відсотком хворих з датою останнього спостереження протягом відповідного звітного періоду, отриманою за даними Національного канцер-реєстру України, можуть свідчити про необхідність забезпечення належного взаємообміну інформацією про стан пацієнтів між лікарями загальної практики – сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги) та районними онкологами.

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

6.4.1. Назва індикатора.

Відсоток випадків лімфоми, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

6.4.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.4.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

6.4.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

6.4.5. Характеристики знаменника індикатора

6.4.5.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.4.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків лімфоми, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування.

6.4.6. Характеристики чисельника індикатора

6.4.6.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.4.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків лімфоми, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

6.4.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.4.7.1. Тип підрахунку. Автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

6.4.7.2. Детальний опис алгоритму. Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

6.4.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

6.5.1. Назва індикатора.

Вживаність пацієнтів з лімфомами.

6.5.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна».

6.5.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор. Національний канцер-реєстр України.

6.5.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані. Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

6.5.5. Характеристики знаменника індикатора

6.5.5.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.5.5.2. Опис знаменника. Знаменник індикатора складає загальна кількість хворих на лімфоми, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

6.5.6. Характеристики чисельника індикатора

6.5.6.1. Джерело (первинний документ). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о).

6.5.6.2. Опис чисельника. Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на лімфоми, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

6.5.7. Алгоритм обчислення індикатора

6.5.7.1. Тип підрахунку. Автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

6.5.7.2. Детальний опис алгоритму. Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан хворого менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуються.

Значення індикатора наводиться у відсотках, але не є прямим відношенням чисельника до знаменника.

6.5.8. 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-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з

моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загалом недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності хворих на лімфоми, встановлені в 2000-2005 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 11 "Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби" (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

**Директор Департаменту реформ та розвитку
медичної допомоги МОЗ України**

Хобзей М.К.

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування лімфом», 2012.
2. Наказ МОЗ України № 33 від 23.02.2000 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України № 208 від 30.12.1992 «Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню».
4. Наказ МОЗ України № 10 від 22.01.1996 «Про створення національного канцер-реєстру України».
5. Наказ МОЗ України № 340 від 28.11.1997 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».
6. Наказ МОЗ України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».
7. Наказ МОЗ України № 214 від 17.07.1996 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості гематологічної допомоги населенню України».
8. Наказ МОЗ України № 226 від 27.07.1998 «Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей».
9. Наказ МОЗ України № 191 від 05.05.2003 «Про затвердження тимчасових державних соціальних нормативів за спеціальністю «Загальна практика - сімейна медицина»».
10. Наказ МОЗ України № 554 від 17.09.2007 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»».
11. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».
12. Наказ МОЗ України № 954 від 21.12.2009 «Про затвердження Примірного табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».
13. Наказ МОЗ України № 211 від 09.03.2010 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів».

14. Наказ МОЗ України № 647 від 30.06.2010 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»».
15. Наказ МОЗ України № 132 від 23.02.2012 р. «Про затвердження Примірною табеля оснащення лікувально-профілактичних підрозділів закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну (медико-санітарну) допомогу».
16. Наказ МОЗ України № 209 від 28.03.2012 «Про затвердження четвертого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
17. Наказ МОЗ України № 646 від 05.10.2011 «Про затвердження нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо реалізації Закону України "Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві».
18. Наказ МОЗ України № 127 від 02.03.2011 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
19. Наказ МОЗ України № 734 від 31.10.2011 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».
20. Наказ МОЗ України № 735 від 31.10.2011 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування».
21. Наказ МОЗ України № 739 від 31.10.2011 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
22. Наказ МОЗ України № 751 від 28.09.2012 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

Додаток 1
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ ЗЛОЯКІСНОЮ ЛІМФОМОЮ

Діагноз та варіант лімфоми встановлюється на підставі результатів дослідження біопсії лімфатичного вузла. За даними трепанобіопсії і цитогенетичних досліджень визначається прогноз захворювання. Тому ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

Мета лікування – отримання максимального ефекту від терапії при мінімумі побічних явищ та збереженні високої якості життя пацієнтів.

Необхідно пам'ятати, що план лікування визначає Ваш лікар з урахуванням групи ризику і загального стану!

Що повинен знати пацієнт, який отримує протипухлинну терапію

Що таке хіміотерапія?

Хіміотерапія – лікування лікарськими засобами, які мають протипухлинну дію, з метою знищення злоякісних пухлинних клітин в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі клітини новоутворення. Але, одночасно токсична дія хіміопрепаратів негативно впливає і на здорові органи і тканини організму

Які ускладнення можуть виникнути під час проведення терапії?

Нудота і блювання – найбільш часті ускладнення, що обумовлені поєднанням дій пухлинної інтоксикації та хіміопрепарату на блювотний центр в головному мозку, а також безпосередньою дією на слизову оболонку шлунку. Ступінь прояву залежить від препарату, який застосовується, індивідуальної реакції пацієнта і коливається від незначної, тимчасової до постійної нудоти з частим блюванням.

Оскільки всі клітини організму, які швидко діляться, особливо клітини слизової оболонки ротової порожнини, уразливі до дії хіміопрепаратів, проведення хіміотерапії може призвести до розвитку локальної інфекції, утворення **ерозій і виразок** у ротовій порожнині.

В основі розвитку **кишкової дисфункції** лежить той же механізм ураження слизової оболонки. Клінічними ознаками кишкової дисфункції є біль в животі, який значно посилюється після прийому їжі, часті рідкі випорожнення з домішками слизу, у важких випадках – з кров'ю. Про появу всіх небажаних явищ необхідно повідомити Вашого лікуючого лікаря, який призначить терапію з метою запобігання або значного зменшення побічної дії хіміотерапевтичних препаратів.

Особливості харчування під час проведення протипухлинного лікування:

1. Під час кожного прийому їжі намагайтеся їсти поволі, щоб не виникало відчуття переповнення шлунку, їжте помалу протягом всього дня.
2. Намагайтеся їсти тільки м'яку їжу, бажано кімнатної температури.
3. Уникайте солодкої, жирної, гострої або дуже солоної їжі.
4. Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.
5. Випивайте не менше 2 літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.
6. Ретельно дотримуйтесь гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі)
7. Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки роту використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.
8. Якщо вранці Вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.
9. При сильній нудоті зробіть декілька глибоких вдихів, дихайте поволі, можна випити прохолодний освітлений несолодкий фруктовий сік або негазовану воду, в період найбільш сильної нудоти намагайтеся заснути
10. Після їжі не лягайте одразу в ліжко, а посидьте в кріслі не менше двох годин.
11. Намагайтеся відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтесь з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.
12. Протягом 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому їжі та рідини.
13. При виникненні нудоти або блювання, особливо протягом 24–48 годин після чергового введення протипухлинних препаратів, повідомляйте про це лікуючого лікаря і виконуйте дані ним рекомендації.

Алопеція (облисіння) – часта побічна дія протипухлинної терапії. В деяких випадках може зменшитися тільки щільність волосяного покриву, в інших відбувається повна втрата волосся. Проте, після закінчення хіміотерапії через деякий час волосся повністю відновлюється. Під час проведення протипухлинного лікування рекомендується:

1. Користуватися шампунями для сухого і пошкодженого волосся.
2. Розчісуватись м'якою щіткою.
3. Коротко стригтись.
4. Носити головні убори.

Слабкість і анемія. Зменшення кількості еритроцитів в крові під час лікування обумовлене ураженням кісткового мозку патологічними клітинами та токсичною дією хіміопрепаратів. Це призводить до зниження рівня гемоглобіну в крові, розвивається анемія. Вона супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. В результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливність організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних

ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, які знаходяться на шкірі, в ротовій порожнині, в шлунково-кишковому тракті, в області статевих органів та, зазвичай, нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть розвинути навіть при ретельному дотриманні особистої гігієни. Про всі випадки підвищення температури, навіть незначного, необхідно повідомляти Вашого лікаря, оскільки може виникнути необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Геморагічні ускладнення і кровоточивість. Зниження кількості тромбоцитів підвищує ризик кровоточивості, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова або ясна кровотеча. При появі кровохаркання, блювоти «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити Вашого лікаря.

Пригнічення кровотворення. Найчастіше пригнічення кровотворення спостерігається через 7–14 днів після закінчення курсу хіміотерапії. В цей час необхідно дотримуватись ізольованого режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватись тільки термічно обробленою їжею.

Вплив на статеву систему. Хіміотерапія може мати негативний вплив на статеві органи і їх функцію як у чоловіків, так і у жінок. Вірогідність безпліддя слід обговорити з лікуючим лікарем ще до початку лікування. Термін відновлення репродуктивної функції залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, кількості курсів хіміотерапії, а також віку пацієнта та його загального стану.

У чоловіків в результаті хіміотерапії може зменшитися кількість статевих клітин (сперматозоїдів), знизитися їх рухливість, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, повинні користуватись ефективними контрацептивними засобами, оскільки деякі протипухлинні препарати викликають генетичні порушення в зародкових клітинах. Обговоріть з лікарем, коли після завершення лікування можна припинити застосовувати контрацептиви.

У жінок протипухлинні лікарські препарати можуть викликати порушення функції яєчників і призвести до гормональної перебудови організму. В результаті у багатьох жінок виникають порушення менструального циклу, іноді менструації взагалі припиняються, можуть з'явитись симптоми, схожі на прояви клімаксу: «припливи», відчуття жару, свербіння і сухість в області статевих органів. Для запобігання таких ускладнень застосовують спеціальні лікарські засоби. Рекомендується носити тільки бавовняну білизну, яка не перешкоджає вільній циркуляції повітря, та не носити тісну білизну або брюки. Порушення функції яєчників, викликане побічною дією хіміотерапії, може призвести до тимчасового безпліддя, тривалість якого залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, а також віку жінки. Оскільки хіміопрепарати можуть викликати розвиток вроджених вад плоду, під час хіміотерапії небажане настання вагітності, жінкам дітородного віку необхідно застосовувати ефективні контрацептивні засоби. Якщо вагітність наступила ще до встановлення діагнозу, в деяких випадках початок лікування відкладають до пологів. При необхідності проведення хіміотерапії в період вагітності, лікування починають, як правило, після 12-го тижня вагітності, коли ризик розвитку вроджених вад у плода знижується. Іноді необхідне штучне переривання вагітності.

Вплив на статеве життя. У багатьох пацієнтів зміни в цій сфері незначні або відсутні. Деякі пацієнти відзначають зниження статевого потягу внаслідок ряду психологічних, емоційних і фізичних чинників, які супроводжують хіміотерапію. Тому дуже важливо зберегти взаєморозуміння між подружжям (статевими партнерами) з цього делікатного питання. Хіміотерапія лише тимчасово впливає на статевий потяг і звичний характер статевого життя.

Грипоподібний синдром характерний при застосуванні моноклональних антитіл. Проявляється підвищенням температури, ознобом, головним болем, ломотою у всьому тілі. При появі будь-яких з вищевказаних симптомів під час проведення лікування повідомляйте про це Вашого лікаря. Пам'ятайте: грипоподібний синдром зустрічається, як правило, тільки при перших введеннях хіміопрепарату, при наступних введеннях більшість пацієнтів переносять лікування добре.

Пам'ятайте, що Ви отримуєте ефективне лікування, здатне повністю знищити пухлинні клітини, а ускладнення, пов'язані з лікуванням, тимчасові. Сучасна медицина досягла значних успіхів в профілактиці і лікуванні більшості важких ускладнень, пов'язаних з небажаною побічною дією протипухлинних лікарських препаратів.

Про всі небажані прояви обов'язково повідомляйте Вашого лікаря!

Додаток 2
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

КЛАСИФІКАЦІЯ ТА СТАДІЮВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ЛІМФОМ

1. Класифікація новоутворень із зрілих В-клітин , Т-клітин, НК-клітин ВООЗ (2008).

Пухлини із зрілих (периферичних) В-клітин:

- Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів;
- В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
- В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки;
- Волосатоклітинний лейкоз;
- Лімфома із ураженням селезінки, некласифікована;
 - Дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома червоної пульпи селезінки
 - Варіант волосатоклітинного лейкозу
- Лімфоплазмоцитарна лімфома;
- Макроглобулінемія Вальденстрема
- Хвороби важких ланцюгів
 - Хвороба α -важких ланцюгів
 - Хвороба γ -важких ланцюгів
 - Хвороба μ -важких ланцюгів
- Плазмоклітинна міелома
- Солітарна кісткова плазмоцитома
- Позакісткова плазмоцитома
- Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу;
- Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони
- Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони дитячого віку
- Фолікулярна лімфома
- Фолікулярна лімфома дитячого віку
- Первинна лімфома із ураженням фолікулярних центрів шкіри,
- Мантійноклітинна лімфома;
- Дифузна В-великоклітинна лімфома
 - В-великоклітинна лімфома багата Т-клітинами/гістіоцитами
 - Первинна В-великоклітинна лімфома ЦНС
 - Первинна шкірна В-великоклітинна лімфома з локалізацією на нижніх кінцівках
 - ЕБВ+дифузна В-великоклітинна лімфома людей похилого віку
- Дифузна В-великоклітинна лімфома асоційована з хронічним запаленням

- Лімфоїдний гранулематоз
- В-великоклітинна лімфома середостіння
- Інтравакулярна В-великоклітинна лімфома
- ALK+ В-великоклітинна лімфома
- Плазмобластна лімфома
- В-великоклітинна лімфома, що виникає при HHV8-асоційованій мультицентричній хворобі Кацлмана
- Первинна лімфома плевральних порожнин;
- Лімфома Беркіта
- Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та лімфомою Беркіта
- Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та класичною лімфомою Ходжкіна

Пухлини з Т-клітин та НК-клітин

- Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
- Т-великоклітинний лімфолейкоз із грануловомістких клітин;
- Агресивний НК-лейкоз;
- Системне EBV+Т лімфопроліферативне захворювання дитячого віку
- Фотодерматоз вакцинiformно-подібна лімфома
- Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих (HTLV1⁺);
- Екстранодальна НК-/Т-клітинна лімфома, назальний тип
- Т-клітинна лімфома асоційована з ентеропатією;
- Гепатоспленічна Т-клітинна лімфома
- Підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома
- Грибовидний мікоз
- Синдром Сезарі
- Первинне шкірне CD30+ Т-клітинне лімфопроліферативне захворювання
 - Лімфоматоїдний папулез
 - Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома
- Первинна шкірна γ - δ Т-клітинна лімфома
- Первинна шкірна CD8+ агресивна епідермотропна цитотоксична Т-клітинна лімфома
- Первинна шкірна CD4+ дрібноклітинна/середньоклітинна Т-клітинна лімфома
- Периферична Т-клітинна лімфома, некласифікована
- Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома;
- Анапластична ALK+ великоклітинна лімфома
- Анапластична ALK- великоклітинна лімфома

Лімфома Ходжкіна

- Лімфома Ходжкіна, лімфоїдне переважання, нодулярний варіант
- Класична лімфома Ходжкіна
 - Нодулярний склероз
 - Багата лімфоцитами
 - Змішано-клітинний тип
 - Лімфоїдного виснаження

Лімфопроліферативні захворювання, що пов'язані з імунodefіцитом

- Лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з первинними порушеннями
- Лімфоми асоційовані з ВІЛ-інфекцією
- Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання (ПТЛЗ)
 - Плазматична гіперплазія
 - ПТЛЗ подібні до інфекційного мононуклеозу
 - Поліморфічні ПТЛЗ
 - Мономорфічні ПТЛЗ (В та Т/НК-клітинні типи)
 - ПТЛЗ типу класичної лімфоми Ходжкіна.

2. Імунофенотипи окремих видів лімфом

2.1. Лімфома Ходжкіна:

Імунофенотип: класична: CD30+, CD15+ (majority); CD3-, CD45-; CD20+ (<40%)
лімфоцитарна: CD20+, CD45+; CD3-, CD15-, CD30-.

2.2. Фолікулярна лімфома:

Імунофенотип: CD10+, bcl-2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CD20+, cyclin D1-.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, bcl-2, bcl-6, Ki-67, cyclin D1;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується додатково для виявлення транслокацій t(14;18) та t(8;14); молекулярно-генетичний аналіз - для реаранжування генів антигенного рецептора та bcl-2.

2.3. НХЛ маргінальної зони:

Імунофенотип: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+ , CD43-/+ , cyclin D1-, bcl-2 фолікулів.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20, CD3, CD5, CD10, bcl-2, kappa/lambda, CD21 чи CD23, cyclin D1; та/або для цитофлуорометричного аналізу - kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

При НХЛ маргінальної зони селезінки для імуногістохімічного аналізу додатково використовуються маркери CD43 і annexin-1, а для цитофлуорометричного – CD43 і CD103 (з метою диференціації з волосатоклітинною лейкемією).

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується для виявлення транслокацій t(11;18); t(11;14); t(3;14); t(14;18); t(1;14); del(7q); del(13q); молекулярно-генетичний аналіз - перебудови генів антигенного рецептора та t(11;18).

2.4. Мантійноклітинна лімфома:

Імунофенотип: CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/+ , cyclin D1+, CD10-/+.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, cyclin D1, CD10, CD21, CD23, bcl-2, bcl-6, Ki-67;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується додатково для

виявлення транслокацій t(11;14) та t(14;18); молекулярно-генетичний аналіз - для реаранжування генів антигенного рецептора та bcl-1.

*для остаточної верифікації мантийноклітинної лімфоми необхідний позитивний результат дослідження на присутність в клітинах суclin D1 та/або хромосомної транслокації t(11;14), насамперед, в рамках диференціальної діагностики з НГЛ з малих лімфоцитів/хронічною лімфолейкемією.

2.5. Дифузна В-великоклітинна лімфома:

Імунофенотип: CD20+, CD45+, CD3-.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20 (L26/Pan B), CD3, CD5, CD10, bcl-2, bcl-6, MIB1 (Ki-67), MUM1*; та/або для цитофлуорометричного аналізу - kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20.

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується для виявлення транслокацій t(14;18), t(3;v), t(8;14); молекулярно-генетичний аналіз - для реаранжування генів антигенного рецептора, bcl-1, bcl-2, c-myc.

*CD10, bcl-6, MUM1 використовуються для диференціації прогностично різних НГЛ гермінального (CD10+, bcl-6+, MUM1-) та негермінального походження (CD10-, MUM1+ чи bcl-6-, MUM1-).

2.6. Лімфома Беркіта:

Імунофенотип: sIg+, CD10+, CD20+, TdT-, Ki67+ (100%), bcl-2-, bcl-6+.

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD45 (LCA), CD20 (L26/Pan B), CD3, CD10, MIB1(Ki-67), bcl-2, bcl-6, TdT;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD20.

Додатково: цитогенетичний/FISH аналіз використовується додатково для виявлення транслокації t(8;14) та реаранжування c-myc, IgH, bcl-2, bcl-6.

2.7. Периферичні Т-клітинні НХЛ:

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD20, CD3, CD10, bcl-6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4; CD8, CD7, CD56; CD21, CD23, EBER, ALK;

та/або

для цитофлуорометричного аналізу: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2.

Додатково: молекулярно-генетичний аналіз - для виявлення перебудови генів антигенного рецептора, транслокації t(2;5).

2.8. Грибовидний мікоз:

Маркери для імуногістохімічного аналізу: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD26, CD56.

Виділення синдрому Сезарі вимагає наявності $\geq 1,0 \times 10^9$ /л атипичних клітин Сезарі в периферичній крові або значного переважання CD4+ лімфоцитів: CD4+/CD8+ ≥ 10 , CD4+/CD7- $\geq 40\%$, CD4+/CD26- $\geq 30\%$.

3. Стадіювання злоякісних лімфом

Стадіювання лімфом здійснюється за системою Ann Arbor в Модифікації Costwold:

Стадія I – ураження однієї лімфатичної зони або структури (IE) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини в межах одного сегменту.

Стадія II – ураження двох або більше лімфатичних зон по одну сторону діафрагми (наприклад, середостіння – одна зона, корень легені окремо від середостіння – самостійна зона) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини та їх регіонарних лімфатичних вузлів з ураженням інших лімфатичних зон по ту ж сторону діафрагми або без нього. Для 2-ї стадії варто вказати число уражених лімфатичних зон, наприклад II(4).

Стадія III – ураження лімфатичних вузлів або структур з обох боків діафрагми, що може поєднуватись з локалізованим ураженням одного екстралімфатичного органу або тканини (ШЕ) або з ураженням селезінки, або з ураженням й того, й іншого (ШЕ,S). Ураження верхніх абдомінальних лімфатичних вузлів (ворота печінки, селезінка) – стадія III.1 і нижніх абдомінальних (парааортальних, мезентеріальних) – стадія III.2.

Стадія IV – дисеміноване ураження одного або декількох екстралімфатичних органів, з ураженням лімфатичних вузлів або без нього, чи ізольоване ураження екстралімфатичного органу з ураженням окремих лімфатичних вузлів. Наявність метастазів в печінку або кістковий мозок – завжди IV стадія.

«S» позначають ураження селезінки;

«E» позначають екстранодальне ураження в межах одного сегменту;

«X» позначають масивне ураження лімфатичних вузлів та/або будь-які пухлинні маси діаметром більше 10 см.

Окремо виділяють симптоми інтоксикації:

«B» – наявність одного й більше з таких клінічних симптомів, як нічний профузний піт, температура тіла 38°C не менш 3 днів підряд без ознак запального процесу, зниження маси тіла на 10 % за останні 6 місяців хвороби;

«A» – відсутність зазначених вище симптомів. Шкірна сверблячка виключена із симптомів інтоксикації.

Стадіювання MALT-лімфом шлунково-кишкового тракту

Стадія	Ураження	TNM	Класифікація Ann Arbor	Глибина поширення пухлини
Стадіювання MALT-лімфому шлунку				
I	Межі ШКТ (одиничне або множинне, не сполучене)	T ₁ N ₀ M ₀	Ie	Слизова, підслизова оболонки
		T ₂ N ₀ M ₀	Ie	Мязова оболонка
		T ₃ N ₀ M ₀	Ie	Серозна оболонка
II	Поширення у черевну порожнину			
	II ₁ =ураження регіонарних лімфовузлів	T ₁₋₃ N ₁ M ₀	IIe	Перигастральні лімфовузли
	II ₂ =ураження віддалених л/в	T ₁₋₃ N ₂ M ₀	IIe	Більш віддалені лімфовузли

Стадія	Ураження	TNM	Класифікація Ann Arbor	Глибина поширення пухлини
Pe	Пенетрація серози з ураженням оточуючих органів або тканин	T ₂ N ₀ M ₀	Ie	Інвазія у оточуючі структури
III-IV	Множинні екстранодальні вогнища або	T ₁₋₄ N ₀ M ₀	IIIe	Ураження лімфовузлів по обидва боки діафрагми або віддалені метастази (кістковий мозок або інші екстранодальні вогнища)
	ураження наддіафрагмальних лімфовузлів	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁	IVe	

Стадіювання Т-клітинних лімфом шкіри (грибоподібний мікоз)

Ураження шкіри	Ураження лімфатичних вузлів	Вісцеральне ураження
T ₁ – наявність обмежених бляшок (< 10 %)	N ₀ – лімфаденопатія (-), гістологія (-)	M ₀ - відсутні
T ₂ – наявність генералізованих бляшок	N ₁ - лімфаденопатія (+), гістологія (-)	M ₁ - наявні
T ₃ – пухлинне ураження шкіри	N ₂ - лімфаденопатія (-), гістологія (+)	
T ₄ – генералізована еритродермія	N ₃ - лімфаденопатія (+), гістологія (+)	
Стадія IA – T ₁ N ₀ M ₀		Стадія IB – T ₂ N ₀ M ₀
Стадія IIA – T ₁₋₂ N ₁ M ₀		Стадія IIB – T ₃ N ₀₋₁ M ₀
Стадія III – T ₄ N ₀₋₁ M ₀		
Стадія IVA – T ₁₋₄ N ₂₋₃ M ₀		Стадія IVB – T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁

Додаток 3
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

Верифікація діагнозів «неходжкінська лімфома» та «лімфома Ходжкіна»

1. Верифікація лімфом проводиться перед початком спеціального лікування за матеріалом ексцизійної біопсії або у разі екстранодального варіанту лімфоми за матеріалом пухлинного вузла після оперативного висічення враженого органу. Інцизійну біопсію і трепан-біопсію лімфатичного вузла застосовують у випадках розташування пухлини в середостінні або в заочеревинному просторі, при неможливості виконати операційне втручання в зв'язку з тяжким станом пацієнта.
2. В операційній одразу після висічення матеріал фіксується в 10 % забуференому розчині формаліну нейтральної рН. Доставка матеріалу в патологоанатомічне відділення проводиться протягом 24 годин.
3. Висічений матеріал скеровується в патологоанатомічне відділення, яке має обладнання для виготовлення парафінових блоків за стандартною технологією.
4. Матеріал біопсії супроводжується направленням, яке містить інформацію:
 - про локалізацію, розмір, поширення пухлинних вузлів;
 - скарги, наявність В-симптомів, болів, анамнестичні дані про початок захворювання, про перебіг хвороби, попереднє лікування;
 - можливі причини появи збільшених вузлів (перенесені інфекційні захворювання, укуси, травми тощо, перебування в контакті з інфекційними хворими);
 - дані додаткових обстежень (УЗД, КТ або МРТ, результат аналізу крові, аналізу кісткового мозку, у випадках лімфоми шлунку або кишки – опис слизової оболонки за матеріалом гастроскопії або колоноскопії);
 - у випадках операційного втручання: опис патологічного процесу і його розповсюдження, опис з якого місця взята біопсія; у випадках ураження шкіри: опис патологічного процесу, динаміка розвитку процесу і можливий регрес вузлів на шкірі, свербіння, лущення, виразки.
5. Верифікація лімфом проводиться за допомогою гістологічного методу вивчення структури пухлини, за результатами якого визначається алгоритм імуногістохімічного дослідження. Верифікація лімфом проводиться в патологоанатомічних відділеннях, які здійснюють імуногістохімічні дослідження.
6. В патологоанатомічному діагнозі повинні бути наступні розділи: мікроскопічний опис пухлини, результати імуногістохімічного дослідження із зазначенням клону антитіл, нодального ураження вузла, а також ступеня диференціації.
7. Строк надання патологоанатомічного діагнозу – до 6 днів (від дня отримання патологоанатомічним відділенням біопсії), в складних випадках до 10 днів.

Додаток 4
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

Схеми поліхіміотерапії

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
ABVD	Доксорубіцин 25 мг/м ² в/венно 1,15 дні Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 1,15 дні Вінбластин 6 мг/м ² в/венно 1,15 дні Дакарбазин 375 мг/м ² в/венно 1,15 дні
BEACOPP	Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 1 день Етопозид 100 мг/м ² в/венно 1-3 дні Доксорубіцин 25 мг/м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 650 мг/м ² в/венно 1 день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Прокарбазин 100 мг/м ² перорально 1-7 дні Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-14 дні
BEACOPP-14	Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 8 день Етопозид 100 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Доксорубіцин 25 мг/ м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 650 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 8 день Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально 1-7 дні Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-8 дні Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно 9-11 дні
BEACOPP-інтенсифікована (з ескалацією доз)	Блеоміцин 10 мг/м ² в/венно 8 день Етопозид 200 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Доксорубіцин 35 мг/ м ² в/венно 1 день Циклофосфамід 1250 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно день Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально 1-7 дні Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-14 дні Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно 9-11 дні
ВОР	Бендамустин 60 мг/м ² в/в 30-хв. інфузія з 1-го по 5-й день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно в 1-й день Преднізолон 100 мг/м ² в/в з 1-го по 5-й день

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
BR	Бендамустин 90мг/ м ² в/венно 4,5 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² 1 цикл, потім з 2 циклу 500 мг/ м ² в/венно 1 день
CEPP	Циклофосфамід 600 мг/ м ² в/венно – день 1 та 8 Етопозид 70 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Прокарбазин 60 мг/ м ² перорально– день 1-10 Преднізолон 60 мг/ м ² перорально– день 1-10
ChIVPP	Вінбластин 6 мг/ м ² в/венно – день 1 та 8 Хлорамбуцил 6 мг/ м ² перорально– день 1-14 Прокарбазин 100 мг/ м ² перорально – день 1-14 Преднізолон 40 мг/ м ² перорально– день 1-14
СНОР (-21)	Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні
СНОР-14	Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5-й дні повторювати 1 раз на 14 днів, початок наступного курсу на 15-й день
СНОЕР	Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Етопозид 100 мг/ м ² в/венно 3-5-й дні Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5-й дні
CODOX-M/ IVAC	CODOX-M Циклофосфамід 800 мг/ м ² в/венно 1-ий день Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно 2-5 дні Вінкрисин 1,5 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1, 8 дні Доксорубіцин 40 мг/ м ² в/венно 1-ий день Цитарабін 70 мг інтратекально 1, 3 дні Метотрексат 1,2 г/ м ² в/венно впродовж 1-ої години, а потім 240 мг/ м ² щогодини протягом 23 годин в 10-й день Кальцію фолінат 192 мг/ м ² в/венно - через 36 год після початку метотрексату, а потім 12 мг/ м ² в/венно кожні 6 год до рівня метотрексату <5x10 ⁻⁸ M)

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	<p>Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно – з 13 дня до досягнення ANC >1x10⁹/л</p> <p>Метотрексат 12 мг і/т 15-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год)</p> <p>IVAC</p> <p>Етопозид 60 мг/ м² в/венно 1 год 1-5 дні</p> <p>Іфосфамід 1500 мг/ м² в/венно 1 год 1-5 дні</p> <p>Месна 360 мг/ м² в/венно 1 год (разом з іфосфамідом), пізніше 360 мг/ м² кожні 3 год впродовж 24 год</p> <p>Цитарабін 2 г/ м² в/венно 3 год кожні 12 год 1-2 дні</p> <p>Метотрексат 12 мг/ м² і/т 6-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год)</p> <p>Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно – з 7 дня до досягнення ANC >1x10⁹/л</p>
CVP	<p>Циклофосфамід 400 мг/ м² в/венно 1-5 день</p> <p>Вінкрисин 1,4 мг/ м² (макс – 2мг) в/венно 1 день</p> <p>Преднізолон 40 мг/ м² перорально 1-5 дні</p>
COPP/ABVD	<p>Циклофосфамід 650 мг/ м² в/венно 1 та 8 дні</p> <p>Вінкрисин 1,4 мг/ м² (макс – 2мг) в/венно 1 та 8 дні</p> <p>Прокарбазин 100 мг/ м² перорально 1-14 день</p> <p>Преднізолон 40 мг/ м² перорально 1-14 дні</p> <p>Доксорубіцин 35 мг/ м² в/венно 28 та 42 дні</p> <p>Блеоміцин 10 мг/ м² в/венно 28 та 42 дні</p> <p>Вінбластин 6 мг/ м² в/венно 28 та 42 дні</p> <p>Дакарбазин 375 мг/ м² в/венно 28 та 42 дні</p>
COPP/ABV	<p>Циклофосфамід 500 мг/ м² в/венно 1 день</p> <p>Вінкрисин 1,4 мг/ м² (макс – 2мг) в/венно 1 день</p> <p>Прокарбазин 100 мг/ м² перорально 1-7 дні</p> <p>Доксорубіцин 35 мг/ м² в/венно 8 день</p> <p>Блеоміцин 10 мг/ м² в/венно 8 день</p> <p>Вінбластин 6 мг/ м² в/венно 8 день</p> <p>Преднізолон 40 мг/ м² перорально 1-14 дні</p>
CP	<p>Хлорамбуцил 15 мг/ м² перорально 1-5 дні</p> <p>Преднізолон 100 мг перорально 1-5 дні</p>
EPOSH	<p>Етопозид 50 мг/ м² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4</p> <p>Вінкрисин 0.4 мг/ м² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4</p> <p>Доксорубіцин 10 мг/ м² на добу в/в інфузією 24 години –</p>

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	день 1-4 Циклофосфамід 750 мг/ м ² на добу в/венно – день 5 Преднізолон 60 мг/ м ² на добу перорально день 1-5
FC	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Циклофосфамід 300 мг/ м ² в/венно 1-3 дні
FCM	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Мітоксантрон 8 мг в/венно – день 1 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно день 1-3
FM	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно– день 1-3 Мітоксантрон 10 мг/ м ² в/венно – день 1
FMD	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Мітоксантрон 12 мг/ м ² в/венно 1 день Дексаметазон 20мг/ м ² в/венно 1-3 дні
FR	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в 1-й день починаючи з 3-го циклу
HyperCVAD	Цикл А (1-й, 7-й, 13-й, 19-й тижні): Циклофосфамід по 300 мг/ м ² в/венно двічі/добу 1-3 дні (з месною) Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/в 4-й, 11-й дні Доксорубіцин 25 мг/ м ² в/венно (24 год) 4-5 дні Дексаметазон 40 мг перорально 1-4, 11-14 дні Месна 600 мг/ м ² в/венно 1-3 дні (тривала інфузія) Цикл В (4-й, 10-й, 16-й, 22-й тижні): Метотрексат 1,0 г/ м ² в/в протягом 24 годин в 1-й день (з кальцію фолінатом - через 12 год після метотрексату) Цитарабін 3,0 г/ м ² в/венно 2 год. двічі/добу 2-3 дні
IVE	Іфосфамід 3000 мг/м ² в/венно 1-3 день Месна 1,8 мг/ м ² в/венно 1-3 день Етопозид 200 мг/ м ² в/венно 1-3 день Епірубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день
MINE	Іфосфамід 1330 мг/ м ² в/венно інфузія - день 1-3 Мітоксантрон 8 мг/ м ² в/венно - день 1 Етопозид 65 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Месна 1330 мг/ м ² в/венно інфузія паралельно з Іфосфамідом, потім 500 мг/добу в/в, починаючи через 4 години після закінчення інфузії іфосфаміду, 1-3 день

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
MPV з цитарабіном	<p>Метотрексат 3,5 г/ м² в/венно 1-й день – 5 циклів</p> <p>Вінкрисин 1,4 мг/ м² (макс – 2,8 мг) в/венно 1-й день – 5 циклів</p> <p>Прокарбазин 100 мг/ м² перорально 1-7 дні 1, 3, 5 цикли</p> <p>Цитарабін 3 г/ м² в/венно №2 через 21 день після завершення основного циклу або променевої терапії– 2 цикли кожні 30 днів</p> <p>Метотрексат 12 мг ендоліумбально вводиться через 7 днів після системного введення метотрексату – 5 циклів</p>
PEPC	<p>Преднізолон 20 мг/добу перорально</p> <p>Етопозид 50 мг/добу перорально</p> <p>Прокарбазин 50 мг/добу перорально</p> <p>Циклофосфамід 50 мг/добу перорально</p>
R-CHOP-14	<p>Ритуксимаб 375 мг/ м² в/венно 1-й день</p> <p>Циклофосфамід 750 мг/ м² в/венно 1-й день</p> <p>Доксорубіцин 50 мг/ м² в/венно 1-й день</p> <p>Вінкрисин 1,4 мг/ м² (макс – 2мг) в/венно 1-й день</p> <p>Преднізолон 60 мг/ м² перорально 1-5-й дні</p>
R-CHOP (-21)	<p>Ритуксимаб 375 мг/ м² в/венно 2-3-годинна інфузія 1 день</p> <p>Циклофосфамід 750 мг/ м² в/венно 1 день</p> <p>Доксорубіцин 50 мг/ м² в/венно 1 день</p> <p>Вінкрисин 1,4 мг/ м² (макс – 2мг) в/венно 1 день</p> <p>Преднізолон 60 мг/ м² перорально 1-5 дні</p>
R-CNOP	<p>Ритуксимаб 375 мг/ м² в/венно 1-й день</p> <p>Циклофосфамід 750 мг/ м² в/венно 1-й день</p> <p>Мітоксантрон 10 мг/ м² в/венно 1-й день</p> <p>Вінкрисин 1,4 мг/ м² (макс – 2мг) в/венно 1-й день</p> <p>Преднізолон 60 мг/ м² перорально 1-5-й дні</p>
R-CODOX-M	<p>Ритуксимаб 375 мг/ м² в/венно 1 день</p> <p>Циклофосфамід 800 мг/ м² в/венно 1-ий день</p> <p>Циклофосфамід 200 мг/ м² в/венно 2-5 дні</p> <p>Вінкрисин 1,5 мг/ м² (макс – 2мг) в/венно 1, 8 дні</p> <p>Доксорубіцин 40 мг/ м² в/венно 1-ий день</p> <p>Цитарабін 70 мг інтратекально 1, 3 дні</p> <p>Метотрексат 1,2 г/ м² в/венно впродовж 1-ої години, а потім 240 мг/м² щогодини протягом 23 годин в 10-й день</p> <p>Кальцію фолінат 192 мг/ м² в/венно - через 36 год після початку метотрексату, а потім 12 мг/ м² в/в кожні 6 год до рівня метотрексату <5x10⁻⁸ M)</p>

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно – з 13 дня до досягнення ANC >1x10 ⁹ /л Метотрексат 12 мг інтратекально 15-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год)
R-CVP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія 1 день Циклофосфамід 750 мг/м ² в/венно 1-5 дні Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-5 дні
R-COP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія 1 день Циклофосфамід 400 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні
R-CEOP	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1-й день Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1-й день Епірубіцин 75 мг/ м ² в/венно 1-й день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1-й день Преднізолон 100 мг перорально 1-5-й дні
R-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 Вінкрисин 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
R-FCM	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Мітоксантрон 8 мг/ м ² в/венно – день 1 Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1
R-FMD	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 1 день Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Мітоксантрон 10 мг/ м ² в/венно 1 день Дексаметазон 20 мг/ м ² перорально 1-5 дні
R-HyperCVAD	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/в 1 день Цикл А (1-й, 7-й, 13-й, 19-й тижні): Циклофосфамід по 300 мг/ м ² в/в двічі/добу 1-3 дні (з месною) Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 4-й, 11-й дні

Назва схеми поліхіміотерапії	Склад схеми поліхіміотерапії
	<p>Доксорубіцин 25 мг/ м² в/в (24 год) 4-5 дні Дексаметазон 40 мг 1-4, 11-14 дні Месна 600 мг/ м² в/в 1-3 дні (тривала інфузія) Цикл В (4-й, 10-й, 16-й, 22-й тижні): Ритуксимаб 375 мг/ м² в/в 1 день Метотрексат 1,0 г/ м² в/в протягом 24 годин в 1-й день (з кальцію фолінатом - через 12 год після метотрексату) Цитарабін 3,0 г/ м² в/в 2 год. двічі/добу 2-3 дні</p>
R-IVAC	<p>Ритуксимаб 375 мг/ м² в/в 1 день Етопозид 60 мг/ м² в/в 1 год 1-5 дні Іфосфамід 1500 мг/ м² в/в 1 год 1-5 дні Месна 360 мг/ м² в/в 1 год (разом з іфосфамідом), пізніше 360 мг/ м² кожні 3 год впродовж 24 год Цитарабін 2 г/ м² в/в 3 год кожні 12 год 1-2 дні Метотрексат 12 мг/ м² і/т 6-ий день (+ кальцію фолінат 12 мг перорально – через 24 год) Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно – з 7 дня до досягнення ANC >1x10⁹/л</p>
R-MPV з цитарабіном	<p>Ритуксимаб 500 мг/ м² в/венно в 1-й день Метотрексат 3,5 г/ м² в/венно в 2-й день – 5 циклів Вінкрестин 1,4 мг/ м² (макс – 2,8 мг) в/венно в 2-й день – 5 циклів Прокарбазин 100 мг/ м² перорально в 1-7 дні – 1, 3, 5 цикли Цитарабін 3 г/ м² в/венно №2 через 21 день після завершення основного циклу або променевої терапії– 2 цикли кожні 30 днів Метотрексат 12 мг ендоліумбально вводиться через 7 днів після системного введення метотрексату – 5 циклів</p>

Додаток 5
до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна»

ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ВИДІВ ЛІМФОМ

3.3.1. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЕКСТРАНОДАЛЬНОЮ МУКОЗАСОЦІЙОВАНОЮ (MALT) ЛІМФОМОЮ

Лікування пацієнтів з MALT-лімфоною шлунку у відповідності із системою стадіювання лімфом Ann-Arbor, модифікація Cotswolds:

Стадія захворювання		Обсяг лікування
Ie-IIe стадія, H.pylori +	Ерадикація H.pylori	Ерадикація H.pylori*, оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс., у разі невдачі – проведення ПХТ
Ie, II стадії H.pylori -		Променева терапія або монотерапія МКАТ (6 курсів), оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс.
III-IV стадії		Є показання до лікування - хіміотерапія (6-8 курсів) або променева терапія (в окремих випадках), оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс.
		Немає показань – спостереження, оцінка через кожні 3 міс.

* – проводиться згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Диспепсія»

Дані обстеження / Попередня терапія	Променева терапія	Ерадикація H. pylori
H. pylori- Лімфома-	Спостереження	
H. pylori- Лімфома+	Тактика ведення як при фолікулярній лімфомі	Спостереження або променева терапія
H. pylori+ Лімфома-	Ерадикація H. pylori	2-га лінія ерадикації H. pylori
H. pylori+ Лімфома+	Тактика ведення як при фолікулярній лімфомі	2-га лінія ерадикації H. Pylori або променева терапія

Лікування пацієнтів з MALT-лімфою іншої локалізації у відповідності із системою стадіювання лімфом Ann-Arbor, модифікація Cotswolds:

Стадія захворювання	Обсяг лікування	
Ie-II стадія	Виявлення інфекційного збудника, пов'язаного з розвитком лімфоми – проведення терапії, направленої на ерадикацію збудника	Променева терапія
III-IV стадії		Монохіміотерапія (6-8 курсів) або променева терапія уражених зон (в частині випадків, наприклад 2-стороннє ураження парних органів)
Будь-яка стадія при наявності елементів великоклітинної лімфоми	Лікування відповідно до медико-технологічних документів для агресивних неходжкінських лімфом	

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення
Самостійна променева терапія	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30 Гр або з метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30 Гр

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
СНОР	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
СVP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Наступний курс починається на 22 або 29 день відповідно від першого дня попереднього курсу
Циклофосфамід 50 мг перорально щоденно	Застосовується протягом 6 місяців, оцінка стану пацієнта – кожні 3 місяці
СР	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс

Назва схеми	Особливості застосування
	починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Хлорамбуцил 6 мг/м ² перорально 1-14 дні	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу Терапія вибору у пацієнтів старше 60 років або з тяжкою супутньою патологією
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз в 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів
R-CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-CVP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

Додакові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
Флударабін 25 мг/м ² 1-5 дні в/венно	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FMD	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

3.3.2. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННОЮ ЛІМФОМОЮ ЦНС (ПЛЦНС)

Пацієнти з вперше виявленою ПЛЦНС

Дані обстеження	Обсяг лікування
Індекс Карновського >40 балів (ECOG 3 і менше балів), нормальний рівень кліренсу креатиніна	ХТ з використанням метотрексату у високих дозах ± ПТ, при ураженні спинномозкової рідини (СМР) – інтратекальне введення препаратів. При можливості уникати променевої терапії у осіб старше 60 років
Індекс Карновського <40 балів (ECOG 4), знижений рівень кліренсу креатиніну	Променева терапія на ділянку головного мозку і/або ока, при ураженні СМР – інтратекальне введення препаратів

Пацієнти з прогресією/рецидивом ПЛЦНС

Попереднє лікування	Обсяг подальшого лікування
Променева терапія	Повторна променева терапія, хіміотерапія, ВДХТ/АТСК
Високодозовий метотрексат без променевої терапії	При наявності відповіді на попереднє лікування – повторна хіміотерапія або ВДХТ/АТСК Не було відповіді на лікування - променева терапія ± хіміотерапія або ВДХТ/АТСК

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення
Самостійна променева терапія	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30-40 Гр
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	При наявності повної відповіді на хіміотерапію – у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 30 Гр, в іншому випадку - до 40 Гр

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Метотрексат 3,5– 8 г/м ²	Вводиться протягом 4 годин у 1 день курсу. Курси проводяться кожні 14 днів. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу. Через 24 години після введення метотрексату кожні 6 годин 6 разів вводиться Кальцію фолінат 25 мг/м ² (проводиться вимірювання рівня метотрексату у сироватці крові, при перевищенні нормального рівня Кальцію фолінат вводиться у дозі 50 мг/м ²). Проводиться 4-8 курсів.
MPV з цитарабіном	Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу. Проводиться 5 курсів лікування.
Метотрексат 12,5 мг/м ² ендолюмбально в 1-й день циклу Дексаметазон 4 мг/м ² ендолюмбально в 1-й день циклу	До досягнення результату клітинності СМР <3 клітин/1 мл у трьох послідовних пункціях

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
R-MPV з цитарабіном	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу. Проводиться 5 курсів лікування.

3.3.3 ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ АГРЕСИВНИМИ НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ

До агресивних лімфом відносять дифузну В-великоклітинну неходжкінську лімфому, первинну медіастиальну В-великоклітинну лімфому, анапластичну лімфому.

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I, II стадія без негативних прогностичних факторів, пухлина менше 10 см	<ul style="list-style-type: none"> • 3 курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр) або 4-8 курсів ПХТ. • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-36 Гр або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні). • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
I, II стадія з негативними прогностичними факторами (ЛДГ, стадія II, вік старше 60 років, статус ECOG більше 2), пухлина менше 10 см,	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр) або 4-8 курсів ПХТ. • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-36 Гр або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні). • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
I, II стадія пухлина більше 10 см	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-40 Гр). • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8

	<p>курсів ПХТ + променева терапія 40-45 Гр або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні).</p> <ul style="list-style-type: none"> • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
III-IV стадії	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу до 6-8 курсів, повторна оцінка відповіді, при повній відповіді – спостереження. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів ПХТ + променева терапія 30-36 Гр (паліативний підхід) або ВДХТ+ТСК (при достатньому матеріальному забезпеченні). • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр, при I, II стадії bulky – при частковій відповіді до 40-45 Гр	Після завершення хіміотерапії
Самостійна променева терапія	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування до СВД 40 Гр, РВД = 2-2,5Гр	З метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
СНОР	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня

Назва схеми	Особливості застосування
	попереднього курсу. Терапія вибору для пацієнтів групи низького ризику з ранніми стадіями (I-II).
CHOP-14	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15-й день від першого дня попереднього курсу. Терапія вибору для молодих пацієнтів групи низького ризику з ранніми стадіями (I-II).
R-CHOP-21	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. «Золотий стандарт» терапії.
R-CHOP-14	Повторюється кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15-й день від першого дня попереднього курсу. Терапія вибору для пацієнтів молодого віку з факторами ризику
R-CNOP	Повторюється кожні 3 тижні. Початок наступного курсу на 22-й день
Метотрексат інтратекально 12 мг та/або цитарабін 40 мг – 4-8 доз, дексаметазон 4 мг або метотрексат 3,5 мг/ м ² в/в	Призначається для профілактики уражень ЦНС (при ураженні параназальних синусів, яєчок, кісткового мозку, ВІЛ-асоційованій лімфомі, більше 2 екстранодальних вогнищ, підвищеним рівнем ЛДГ)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми	Особливості застосування
СНОЕР	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Терапія вибору для молодих пацієнтів без факторів несприятливого прогнозу
R-EPOCH	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу
R-CEOP	Повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу

3.3.4. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ (ВИСОКОАГРЕСИВНИМИ)

До лімфом високого ступеня злоякісності (високо агресивних) відносяться лімфома Беркіта і лімфобластна лімфома.

Лікування лімфоми Беркіта обов'язково повинно включати застосування високих доз метотрексату, ендоліумбальну профілактику нейтролейкемії та синдрому пухлинного лізису (див. додаток 7). Основною схемою лікування є: CODOX-M/IVAC ± R. Додатково – лікування за схемою Hyper-CVAD ± R, R-IVAC, а також EPOCH – для пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією.

Оцінка відповіді на лікування проводиться після кожних двох курсів поліхіміотерапії. У разі відсутності досягнення, щонайменше, часткової відповіді після перших 2-х циклів або ж повної відповіді після 4-х циклів розглядається питання щодо проведення високодозової терапії з аутотрансплантацією або переходу на паліативну терапію.

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	На головний мозок малими фракціями до СВД=24 Гр, РВД = 2-2,5Гр. За показаннями – променева терапія інших локалізацій ураження (паліативний підхід)	Після завершення хіміотерапевтичного лікування або паралельно.

Основні схеми медикаментозної терапії

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
CODOX-M/IVAC	Наступний блок ПХТ починається після відновлення ANC >1x10 ⁹ /л. Проводиться 8 блоків
R-CODOX-M/IVAC	Наступний блок ПХТ починається після відновлення ANC >1x10 ⁹ /л. Проводиться 8 блоків

Додаткові схеми медикаментозної терапії

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
EPOCH	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
	<p>попереднього курсу. Всього 6-8 курсів. Терапія вибору для пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією</p>
R-EPOCH	<p>Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Всього 6-8 курсів. Терапія вибору для пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією</p>
R-IVAC	Призначається 6-8 курсів
HyperCVAD:	<p>Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Всього 8 курсів.</p>
R-HyperCVAD	<p>Проводиться кожні 3 тижні, Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу. Всього 8 курсів.</p>

3.3.5. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ ЛІМФОМАМИ НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ (ІНДОЛЕНТНИМИ)

До лімфом низького ступеня злоякисності (індолентних) відносяться лімфома з малих лімфоцитів, фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфома маргінальної зони селезінки, екстранодальна лімфома маргінальної зони

Показання до початку терапії пацієнтів з лімфомою з малих лімфоцитів:

- Наявність симптомів, які пов'язані із захворюванням: втома, нічна пітливість, втрата ваги, гіпертермія, не пов'язана з інфекційним процесом;
- Порушення функції органів;
- Велика пухлинна маса (селезінка > 6 см нижче реберної дуги, лімфатичні вузли > 10 см);
- Прогресуюча анемія;
- Прогресуюча тромбоцитопенія.

Показання для початку терапії пацієнтів з фолікулярною лімфомою, лімфомою з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфомою маргінальної зони селезінки (стадії Іх, ІІ, ІІІ, ІV):

- Наявність симптомів, які пов'язані із захворюванням: втома, нічна пітливість, втрата ваги, гіпертермія, не пов'язана з інфекційним процесом;
- Порушення функції органів;
- Велика пухлинна маса;
- Постійне прогресування хвороби.

Лімфома з малих лімфоцитів	<u>1. Пацієнти з супутніми захворюваннями</u> - Монохіміотерапія хлорамбуцил - Хлорамбуцил + ритуксимаб - BR - Циклофосфамід, преднізолон ± ритуксимаб - Ритуксимаб - F±R - Редукція дози за схемою FCR - Променева терапія <u>2. Пацієнти без серйозних супутніх захворювань:</u> - FC±R - F±R - BR
Фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони	- CHOP - CVP - FMD

(нодальна), лімфома маргінальної зони селезінки	<ul style="list-style-type: none"> - BR - R-CHOP - R-CVP - R-FMD - Променева терапія
--	---

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I, II стадія	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії ± променева терапія • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-36 Гр. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або призначаються редуковані схеми ПХТ.
III-IV стадії	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу до 6-8 курсів, повторна оцінка відповіді, при повній відповіді – спостереження. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів ПХТ + променева терапія. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або призначаються редуковані схеми ПХТ.

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Лімфома з малих лімфоцитів	Променева терапія застосовується з паліативною метою
Фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфома маргінальної зони селезінки, екстранодальна лімфома маргінальної зони селезінки I, II стадія	Самостійна променева терапія або в схемах хіміопроменевого лікування СОД 24-30 Гр (bulky 36 Гр)
Фолікулярна лімфома, лімфома з клітин маргінальної зони (нодальна), лімфома маргінальної зони селезінки екстранодальна лімфома маргінальної зони селезінки III-IV стадії	Променева терапія застосовується з паліативною метою

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
CVP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Наступний курс починається на 22 або 29 день відповідно від першого дня попереднього курсу
FC	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-CVP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Хлорамбуцил 6 мг/м ² перорально 1-14 дні	Наступний курс починається на 29 день. Проводиться протягом року.

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
BOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
FMD	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
R-FMD	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
R-COP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

3.3.6. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МАКРОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ ВАЛЬДЕНСТРЕМА (МВ)

Терапія індукції	Терапія рецидиву/прогресії
Плазмаферез при симптомі гіперв'язкості	Плазмаферез при симптомі гіперв'язкості
Алкілюючі препарати (+преднізолон)	Якщо терапія індукції була алкілюючими препаратами: Аналоги нуклеозидів (Флударабін) або ритуксимаб.
Аналоги нуклеозидів (флударабін)	Якщо терапія індукції була нуклеозидними аналогами: Алкілюючі препарати або ритуксимаб.
Ритуксимаб	Якщо терапія індукції була ритуксимабом: Алкілюючі препарати або аналоги нуклеозидів.

Часто режими, які були використані для терапії індукції, можуть призвести до другої ремісії, якщо рецидив захворювання верифікований більше, ніж через 6 місяців.

Схеми медикаментозного лікування

Ініціальна терапія.		Терапія «спасіння», Salvage-терапія
Препарати, які можуть бути токсичними при плануванні ТКМ	Препарати, які є токсичними при плануванні ТКМ	
Бендамустин ± ритуксимаб	Ритуксимаб Ритуксимаб+Циклофосфамід+Преднізолон Ритуксимаб+Циклофосфамід+Дексаметазон	Ритуксимаб+Циклофосфамід+Преднізолон Ритуксимаб+Циклофосфамід+Дексаметазон
Хлорамбуцил Флударабін ± Ритуксимаб		Бендамустин ± ритуксимаб Хлорамбуцил Флударабін ± ритуксимаб

Основні схеми медикаментозного лікування

Схеми медикаментозної терапії	Особливості застосування
Хлорамбуцил 8 мг/м ² перорально 1-10 днів Пацієнтам старше 75 років 6мг/м ²	Курси повторюються кожні 4 тижні (максимально 12 циклів)
Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в 1 раз на тиждень (1, 8, 15, 22 дні)	Тривалість 4 тижні
Флударабін 25 мг/м ² * в/в 1-5 дні або 40 мг/м ² ** перорально 1-5 дні * Пацієнтам старше 75 років 20 мг/м ² ** Пацієнтам старше 75 років 30 мг/м ²	Курси повторюються кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу. (максимально 6 циклів)
Ритуксимаб 375мг/м ² в/в 1 день Циклофосфамід 100 мг/м ² перорально двічі на добу 1-5 дні Дексаметазон 20 мг в/в 1 день	Курси повторюються кожні 3 тижні Наступний курс починається на 21 день від першого дня попереднього курсу. (максимально 6 циклів)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Курси повторюються кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу (максимально 8 циклів)

3.3.7. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ МАНТІЙНОКЛІТИННОЮ НЕХОДЖКІНСЬКОЮ ЛІМФОМОЮ

Стадії прогностичні фактори	Обсяг лікування
I, II стадія без прогностичних факторів, пухлина менше 10 см	<ul style="list-style-type: none"> • Курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр); • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ; • При частковій відповіді – продовження ПХТ + променева терапія 30-36 Гр4 • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
II стадія пухлина більше 10 см, III-IV стадії	<ul style="list-style-type: none"> • Курси ПХТ + променева терапія на вогнища уражень (30-36 Гр); • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ; • При повній відповіді – ВДХТ + ТСК, при наявності протипоказань до ВДХТ + ТСК – підтримуюче лікування ритуксимабом; • При частковій відповіді та відсутності відповіді проводиться терапія за алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна фракціонування та доза, опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36Гр, при I, II стадії bulky – при частковій відповіді до 40-45Гр	Після завершення хіміотерапії
Самостійна променева терапія	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40Гр, РВД = 2-2,5Гр	З метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
HyperCVAD	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-CHOP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-EPOCH	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня
ВОР	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
R-HyperCVAD	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

3.3.8. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМИ Т-КЛІТИННИМИ ЛІМФОМАМИ

1. Лікування пацієнтів з периферичною Т-клітинною лімфомаю

Гістологічно ALCL, ALK+	- CHOP-21 - CHOP-21
Інші гістологічні види (ALCL, ALK-; PTCL, NOS, EATL)	- CHOP-14 - CHOP-21 - HyperCVAD - CHOP потім IVE - Променева терапія

Стадії	Обсяг лікування
Гістологічно ALCL, ALK+	<ul style="list-style-type: none"> • ПХТ + променева терапія для локалізованих стадій • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-40Гр • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
Інші гістологічні види (ALCL, ALK-, PTCL, NOS, EATL) I-II стадії	<ul style="list-style-type: none"> • 4-6 курсів поліхіміотерапії ± променева терапія на вогнища уражень (30-40 Гр) • обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-40Гр • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід
Інші гістологічні види (ALCL, ALK-, PTCL, NOS, EATL) III - IV стадія	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії ± променева терапія на вогнища уражень (30-40Гр) • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів ПХТ. • При повній відповіді – завершення запланованого курсу. • При частковій відповіді – продовження до 8 курсів + променева терапія 30-40Гр. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рецидиву або паліативний підхід.

Схеми медикаментозної терапії

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
СНОР-21	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
СНОЕР	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
СНОР-14	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу
HyperCVAD	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
IVE	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

2. Лікування пацієнтів з Т-клітинною лімфомою дорослих

- Схеми медикаментозної терапії:

СНОР

HyperCVAD

ЕРОСН

- Променева терапія 30-40 Гр

3. Лікування пацієнтів з грибовидним мікозом/синдром Сезарі

Грибоподібний мікоз/синдром Сезарі – найбільш часті Т-клітинні лімфоми шкіри низького ступеня злоякісності (індолентні), спричинені злоякісною проліферацією Т-лімфоцитів хелперної субпопуляції.

Стадія ІА - ІА*

UVA-терапія

*за наявності >5 % клітин Сезарі в крові – системна нецитостатична терапія: інтерферони або ретиноїди;

Стадія ІІВ*

UVA-терапія + локальне опромінення, *або*

системна нецитостатична терапія ± локальне опромінення

*за наявності генералізації пухлинних уражень або >5 % клітин Сезарі в крові – системна нецитостатична терапія та/або системна цитостатична терапія ± UVA-терапія;

Стадія ІІІ

системна нецитостатична терапія ± UVA-терапія;

Стадія IVA*

системна цитостатична терапія ± локальне опромінення (12-36 Гр)

*лише за відсутності синдрому Сезарі та наявності лімфаденопатії;

Стадія IVB

системна цитостатична терапія ± локальне опромінення (12-36 Гр).

В разі застосування цитостатичної монохіміотерапії призначають метотрексат (≤ 100 мг на тиждень), доксорубіцин, хлорамбуцил, циклофосфамід, етопозид.

3.3.9 ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНИМИ ТА РЕЦИДИВНИМИ ФОРМАМИ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ

Лікування пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфоною

рефрактерний перебіг захворювання або рецидив захворювання	кандидати на ВДХТ	ПХТ, 2–3 курси	повна або часткова відповідь	кандидати на ВДХТ: проведення ВДХТ+АТСК +/- ПТ на зони ураження
	пацієнти, яким не планується ВДХТ		нема відповіді на терапію	ВДХТ не планується: <ul style="list-style-type: none"> • продовження ПХТ до 4-6 курсів • симптоматична терапія
				<ul style="list-style-type: none"> • паліативна терапія • симптоматична терапія

ВДХТ + АТСК бажано проводити (є більш ефективною, ніж стандартна хіміотерапія) у таких випадках:

1. при першому рецидиві захворювання, що відповідає на стандартну хіміотерапію;
2. для консолідації першої повної ремісії у пацієнтів високим та проміжним/високим ризиком (ІРІ = 3 бали та більше).

Лікування пацієнтів з фолікулярною лімфоною

При обстеженні прогресія захворювання має бути підтверджена гістологічно для виключення трансформації у дифузну В-великоклітинну лімфому (особливо при зростанні рівня ЛДГ, появі екстранодальних уражень, розвитку В-симптомів, яких не було раніше).

нема відповіді на терапію (не досягнуто повної чи часткової ремісії)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ велика пухлинна маса (bulky disease) ▪ наявність В-симптомів ▪ цитопенія внаслідок лімфоми ▪ значне прогресування хвороби 	ні	спостереження (при відсутності ознак активності процесу)
прогресія захворювання		так	<ul style="list-style-type: none"> ▪ проведення лікування з використанням режимів ПХТ першої лінії (з препаратами, які не мають перехресної резистентності з тими, що використовувалися раніше) ▪ локальна променева терапія (ПТ) ▪ ХТ 2 лінії* ▪ ВДХТ+АТСК
рецидив			

Примітка: ВДХТ+АТСК є пріоритетною терапією у наступних випадках:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ недодягнення відповіді на терапію ▪ перша ремісія менше 1 року (ранній рецидив) ▪ другий та наступні рецидиви 			
трансформація у дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ)	Мінімальна Попередня терапія або хіміотерапія не проводилася	ПХТ похідними антрацикліну ± Ритуксимаб ± ПТ	<p>повна відповідь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ спостереження ▪ розглядається можливість проведення ВДХТ+АТСК <p>часткова відповідь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ХТ II лінії ▪ розглядається можливість проведення ВДХТ+АТСК <p>нема відповіді або прогресія:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ редуковані схеми ХТ
	Значна Попередня хіміотерапія	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ПХТ як при ДВВКЛ ± Ритуксимаб ▪ променева терапія на уражені зони ▪ редуковані схеми ХТ 	<p>є відповідь на терапію:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ розглядається можливість проведення ВДХТ+АТСК <p>нема відповіді або прогресія:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ редуковані схеми ХТ

– схеми ХТ, які призначаються при рецидиві

Лікування пацієнтів з лімфоною мантийної зони

повна перша ремісія		спостереження		
		консолідація ремісії першої лінії	ВДХТ + АТСК	
часткова ремісія	попередньо була проведена тільки ПТ	індукційна терапія для III, IV та II-X стадії		
прогресія	попередньо була проведена ХТ ± ПТ	терапія при резистентних і рецидивних формах	повна ремісія, часткова ремісія	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ+АТСК (якщо не проводилася раніше) ▪ алогенна ТГСК ▪ якщо не кандидат на ВДХТ: СНОР±R
рецидив			нема відповіді, прогресія	паліативна терапія

Лікування пацієнтів з Т-клітинною лімфою (всі периферичні Т-клітинні лімфоми, за виключенням ангіоімунобластної):

- I-II стадія (середньо-високого, високого ступеня ризику за міжнародним прогностичним індексом (PI));
- III-IV стадія.

Повторна біопсія периферичного лімфатичного вузла з гістологічним та імуногістохімічним дослідженням препаратів проводиться з визначенням експресії ALK-1

повна відповідь після терапії	анапластична великоклітинна лімфома ALK+	спостереження		
	анапластична великоклітинна лімфома ALK-	<ul style="list-style-type: none"> • спостереження <i>або</i> • ВДХТ+ АТСК (як консолідація ремісії для всіх пацієнтів, за винятком групи низького ризику) 		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ часткова відповідь після терапії ▪ нема відповіді на терапію ▪ прогресія захворювання 	не кандидат для проведення ВДХТ+ АТСК	<ul style="list-style-type: none"> • ПХТ при резистентних і рецидивних формах • редуковані схеми ПХТ 	спостереження	
	кандидат для проведення ВДХТ+АТСК	<ul style="list-style-type: none"> • ПХТ при резистентних і рецидивних формах 	повна чи часткова відповідь	ВДХТ + АТСК
			відсутня відповідь на лікування	<ul style="list-style-type: none"> • паліатив на терапія • симптоматична терапія

СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ ДЛЯ ОКРЕМИХ ТИПІВ ЛІМФОМ

Вибір схеми терапії залежить від характеру рецидиву; від того, які препарати використовувалися у первинній терапії; від наявності порушення функції окремих органів.

Схеми медикаментозного лікування пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
В подальшому запланована ВДХТ + АТСК	
MINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день. ▪ адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ венозний катетер (периферичний або центральний) ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
Проведення ВДХТ не планується	
ЕРОСН	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ центральний венозний катетер ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприму 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
РЕРС	препарати приймаються кожен день до рівня лейкоцитів 3×10^9 /л, продовження при зростанні рівня $> 3 \times 10^9$ /л.
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів (всього 4 введення)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
СЕРР	Курс повторюється кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта)
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Бендамустин 120мг/м ² 1, 2 день	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Схеми медикаментозного лікування пацієнтів з лімфою мантийної зони**Основні схеми медикаментозного лікування**

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Проведення ВДХТ не планується	
РЕРС	препарати приймаються кожен день до рівня лейкоцитів 3×10^9 /л, продовження при зростанні рівня $> 3 \times 10^9$ /л.
R-FCM	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів (всього 4 введення)
FCM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприм 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ контроль проявів інфекцій, що викликані герпес-вірусами та грибами, у тому числі <i>Pneumocystis Carinii</i>
FM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприм 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень <p>контроль проявів інфекцій, що викликані вірусами герпесу та грибами, у тому числі <i>Pneumocystis Carinii</i></p>

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
FC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Проводиться кожні 3-4 тижні залежно від стану пацієнта. Наступний курс починається на 22 - 29 день від першого дня попереднього курсу ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприм 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ контроль проявів інфекцій, що викликані вірусами герпесу та грибами, у тому числі <i>Pneumocystis Carinii</i>

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Бендамустин 120мг/м ² 1, 2 день	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Схеми медикаментозного лікування пацієнтів з Т-клітинними лімфомами

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Проведення ВДХТ планується	
MINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день. ▪ адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ венозний катетер (периферичний або центральний) ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
Проведення ВДХТ не планується	
ЕРОСН	<ul style="list-style-type: none"> ▪ курс повторюється кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу ▪ адекватна терапія супроводу (інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) ▪ центральний венозний катетер

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ профілактично призначають Сульфаметоксазол + триметоприму 960 мг 2 рази на добу тричі на тиждень ▪ призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня
PEPC	препарати приймаються кожен день до рівня лейкоцитів $3 \times 10^9/\text{л}$, продовження при зростанні рівня $> 3 \times 10^9/\text{л}$.
R-FCM	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів	Повторюється протягом 4 тижнів (всього 4 введення)

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
CEPP	Курс повторюється кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта)
BR	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Бендамустин 120мг/м ² 1, 2 день	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

3.3.10. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ ЛІМФОМОЮ ХОДЖКІНА

Стадія захворювання (за системою стадіювання лімфом Ann-Arbor)	Обсяг лікування
Стадії IA, IIA (низька ступінь ризику)	2-4 курси ПХТ за схемою ABVD + Променева терапія на уражені зони
IB, IIB (висока ступінь ризику) та IIIA стадії	4-6 курсів ПХТ за схемою ABVD або BEACOPP II+ Променева терапія на уражені зони
IIIB, III та IV стадії	6-8 курсів ПХТ за інтермітуючими або багатокомпонентними режимами (за схемою ABVD, BEACOPP-14 або BEACOPP-esc) ± променева терапія на залишкову пухлину; При досягненні ПР перехід на сх. BEACOPP Можлива зміна терапії з ініціальної схеми BEACOPP-14 або BEACOPP-esc на сх. BEACOPP при досягненні ЧВ, або у зв'язку з вираженою гематологічною токсичністю. В разі недостатньої відповіді на лікування при проміжній оцінці відповіді (після 2-3 циклів) можна передбачити зміну терапії із схеми ABVD на режими BEACOPP-II та BEACOPP-esc
Стадії I- IV вік пацієнтів старше 60 років, або пацієнти з тяжкою супутньою патологією	2-8 курсів за схемою COPP/ABVD, за схемою COPP/ABVD ± променева терапія на залишкову пухлину

Нодулярний варіант:

I-II стадії:	- «очікування і спостереження» - хірургічна ексцизія - опромінення уражених зон
IIIA – IVA стадії:	- комбінована (хіміопроменева) терапія - ритуксимаб
IIIB – IVB стадії:	комбінована (хіміопроменева) терапія - хіміотерапія + ритуксимаб

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення
Самостійна променева терапія	При I стадії нодулярного варіанту лімфоїдної переваги на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД=2
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	<p>IA, IIA (низька ступінь ризику) після індукційної поліхіміотерапії опромінювання проводиться на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД=2-2,5Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр,</p> <p>ІБ, ІІБ (висока ступінь ризику) та III – IV стадії після індукційної поліхіміотерапії опромінювання проводиться на залишкову пухлину >2см, або лімфатичних вузлів, що були більше 5 см до початку лікування у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 30-36Гр.</p> <p>Паліативна променева терапія при IV стадіях (питання про доцільність, дозове навантаження та обсяг опромінення вирішується індивідуально)</p>

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
ABVD	<p>Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу</p> <p>Схема вибору для всіх пацієнтів з I та II ст.; для пацієнтів старше 60 років, або пацієнтів з наявністю тяжкої супутньої патології</p>
BEACOPP	Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день
BEACOPP-ескальований	<p>Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу</p> <p>Схема вибору при лімфомі Ходжкіна III-IV стадії з 3 та більше факторами несприятливого прогнозу</p>

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
BEACOPP-14	Проводиться кожні 2 тижні. Наступний курс починається на 15 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору при лімфомі Ходжкіна III-IV стадії з 3 та більше факторами несприятливого прогнозу

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
COPP/ABVD	Проводиться кожні 8 тижнів. Наступний курс починається на 57 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору для пацієнтів віком старше 60 років, або пацієнтів з наявністю тяжкої супутньої патології
COPP/ABV	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу Схема вибору для пацієнтів старше 60 років, або пацієнтів з наявністю тяжкої супутньої патології

3.3.11. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННО-РЕФРАКТЕРНИМИ ФОРМАМИ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА

<ul style="list-style-type: none"> ▪ відсутність ПВ або ЧВ на терапії ▪ прогресія на терапії ▪ рецидив впродовж 3 місяців після завершення терапії 	повторне гістологічне підтвердження	ХТ (2 курси) за схемами 2-ї лінії* ± ПТ	ПВ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ спостереження ▪ ВДХТ+АТГСК 		
			ЧВ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ+АТГСК ▪ заміна схеми ХТ 2-ї лінії* (2-4 курси) ▪ ПТ 		
			прогресія захворювання	<ul style="list-style-type: none"> ▪ заміна схеми ХТ 2-ї лінії* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ПВ ▪ ЧВ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ+АТГСК ▪ ПТ
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Паліативна терапія 		прогресія захворювання	Паліативна терапія	
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ПТ редуковані схеми ХТ 				

* схеми ХТ, які призначаються при рецидиві

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД = 2-2,5 Гр до сумарної вогнищевої дози 20-36 Гр	Після завершення хіміотерапії
Самостійна променева терапія	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування (РВД = 2-2,5 Гр) до сумарної вогнищевої дози 20-36 Гр.	При загрозі компресії внутрішніх органів

Протипоказання до променевого лікування:

Стан за шкалою ECOG 4 бали.

Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи важкого ступеня.

Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування III - IV ступені за СТСАЕ (додаток 6) до усунення проявів токсичності такого ступеня.

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
В подальшому запланована ВДХТ + АТСК	
MINE	<ul style="list-style-type: none"> • Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу • адекватна терапія супроводу (інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини) • венозний катетер (периферичний або центральний) • призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня

Додаткові схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
Бендамустин 120 мг/м ² день 1, 2	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Примітка. Якщо пацієнту планується ВДХТ, не рекомендовано використовувати схеми ПХТ з препаратами: прокарбазин, ломустин (через негативний вплив на кількість та якість колекції стовбурових клітин периферичної крові).

Медикаментозна терапія, що додатково може бути використана при рецидиві чи рефрактерному перебігу (якщо в подальшому не планується проведення ВДХТ) – схема ChIVPP

Проведення ВДХТ + АТСК є бажаним пацієнтам, молодшим 60 років із збереженою функцією нирок, легенів, серця при відсутності ознак прогресії після досягнення ПВ або ЧВ на стандартній терапії другої лінії (схеми ХТ, які застосовуються при рецидиві).

3.3.12. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЦИДИВНОЮ ФОРМОЮ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА

Вид попередньої терапії		Схема лікування
до рецидиву – тільки променева терапія (ПТ)		застосовуються схеми хіміотерапії для поширених стадій ЛХ (6-8 курсів)
до рецидиву – ХТ або ХТ+ПТ	якщо ІА-ІІА стадія, не було попередньої ПТ, рецидив виник тільки у первинно уражених лімфовузлах	Обов'язкова терапія: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ХТ 2 лінії* (4-6 курсів) ▪ ПТ на вражені лімфовузли Бажана терапія: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Проведення ВДХТ з АТСК при рецидиві зі збереженою чутливістю до ХТ
	всі інші пацієнти	Обов'язкова терапія: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ХТ 2 лінії (4-6 курсів) (може бути пріоритетною при рецидиві після довгої ремісії, що вирішується у кожному випадку окремо разом із спеціалістом з високодозової ХТ) Бажана терапія: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ВДХТ з АТСК

* – схеми ХТ, які призначаються при рецидиві

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення.

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування РВД до 2Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр	Після завершення хіміотерапії
Самостійна променева терапія**	Променева терапія на ураженні зони у режимі стандартного фракціонування РВД до 2Гр до сумарної вогнищевої дози 30-36 Гр	З метою паліативного лікування (при загрозі компресії внутрішніх органів)

** може бути проведена при ізольованому рецидиві у обмеженої групи пацієнтів з ранніми стадіями ЛХ (не рекомендована при рефрактерному перебігу ЛХ)

Основні схеми медикаментозного лікування

Назва схеми ПХТ	Особливості застосування
В подальшому запланована ВДХТ + АТСК	
MINE	<ul style="list-style-type: none"> • Проводиться кожні 3 тижні. Початок нового курсу на 22 день від першого дня попереднього курсу • адекватна терапія супроводу(інфузія 2-3 л/м² на добу, протиблювотні препарати в максимальній дозі, контроль добового балансу рідини тощо) • венозний катетер (периферичний або центральний) • призначення Г-КСФ при нейтропенії 3-4 ступеня

Примітка. Якщо пацієнту планується ВДХТ, не рекомендовано використовувати схеми ПХТ з препаратами: прокарбазин, ломустин (через негативний вплив на кількість та якість колекції стовбурових клітин периферичної крові).

Додаткові схеми медикаментозної терапії	Особливості застосування
В подальшому не планується проведення ВДХТ	
SEPP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Початок наступного курсу на 22-29 день від першого дня попереднього курсу
ChIVPP	Проводиться кожні 3-4 тижні (залежно від стану пацієнта). Початок наступного курсу на 22-29 день від першого дня попереднього курсу
Бендамустин 120 мг/м ² день 1, 2	Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу

Проведення ВДХТ + АТСК є бажаним пацієнтам, молодшим 60 років із збереженою функцією нирок, легенів, серця при відсутності ознак прогресії після досягнення ПВ або ЧВ на стандартній терапії при рецидивних чи рефрактерних формах

Додаток 6
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування (СТСАЕ)

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гемоглобін, г/л	< НМН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоцити 10 ⁹ /л	< НМН – 3,0 x10 ⁹	2,0-2,9 x10 ⁹	1,0-1,9 x10 ⁹	< 1,0 x10 ⁹
Гранулоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 1,5 x10 ⁹	1,0-1,4 x10 ⁹	0,5-0,9 x10 ⁹	< 0,5 x10 ⁹
Тромбоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 75 x10 ⁹	50-74 x10 ⁹	25-49 x10 ⁹	< 25 x10 ⁹
Білірубін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3,0 x ВМН	>3,0 – 10 x ВМН	> 10,0 x ВМН
Лужна фосфатаза	>ВМН -2.5xВМН	>2.5 -5 x ВМН	>5 -20,0 x ВМН	> 20,0 x ВМН
АСТ, АЛТ	>ВМН -2.5xВМН	>2,5 -5,0 xВМН	>5,0 - 20,0 xВМН	> 20,0 ВМН
Діарея	2-3 епізоди випорожнення на добу	4-6 епізодів на добу, або випорожнення декілька раз у ночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальдсорбції	10 разів і більше на добу, кров'яна діарея, дегідратація, потребує в/в введення рідини
Нудота	Вживає помірну кількість їжі	Кількість їжі значно зменшена	Практично не вживає їжу	-
Блювота	1 раз на добу	2-5 разів на добу	6-10 разів на добу	>10 разів на добу
Мукозит/стоматит	Сверблячка, печія, еритема	Еритема, виразки, прийом їжі вільний	Виразки, важко приймати їжу, необхідна тільки рідка їжа	Приймати їжу неможливо. Некроз слизової оболонки.
Креатинин	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3 x ВМН	>3 – 6 x ВМН	> 6 x ВМН
Протеїнурія	0.15 – 1.0 г/24 год	>1.0 – 3.5 г/24год	>3.5 г/24 год	Нефротичний синдром
Гіперглікемія	>ВМН – 8.9 ммоль/л	>8.9 ммоль/л – 13.9 ммоль/л	>13.9 ммоль/л – 27.8 ммоль/л	>27.8 ммоль/л
Гіпоглікемія	< НМН -	3.0 ммоль/л – 2.2	2.2 ммоль/л – 1.7	<1.7 ммоль/л

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
	3.0 ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	
Гіпертермія	38 - 39°C	39°C-40°C	Більше 40°C протягом ≤24 годин	Більше 40°C протягом >24 годин
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна лихоманка > 38С	Висипка Почервоніння Кропивниця Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38С	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропивниці Набряк Гіпотонія	Анафілактичний шок
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середня	Виразена	Серйозна	Погрожуюча життю
Гіпертензія	Асимптоматична, транзиторна, менше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Періодичне або постійне більше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Вимагає більше одного лікарського засобу або більш інтенсивна терапія, ніж раніше	Погрожуюча життю
Периферичні невропатії	Парестезії/ або зниження сухожильних рефлексів	Важкі парестезії, помірна слабкість	Нестерпні парестезії, втрата рухових реакцій	Параліч
Синдром лізису пухлини	--	--	наявний	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Фебрильна нейтропенія	--	--	наявна	загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Екстравазація в місці введення	--	еритема із супутніми симптомами (флебіт, біль, набряк)	виразка або некроз тканин. Показане оперативне втручання	стан загрожує життю, потрібна невідкладна терапія
Біль	Слабкий	Помірний	Сильний	Нестерпний, який потребує застосування наркотичних ЛЗ

НМН – нижня межа норми

ВМН – верхня межа норми

Додаток 7
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Неходжкінські лімфоми
та лімфома Ходжкіна»

Терапія супроводу при лікуванні пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна

I. Ускладнення хіміотерапії, які виникають часто:

1. Анемія
2. Тромбоцитопенія
3. Інфекції при нейтропенії
4. Фебрильна нейтропенія
5. Мукозити
6. Диспепсичний синдром
7. Токсичні флебіти та екстравазація
8. Синдром лізису пухлин

1. Профілактика та лікування анемії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна

Обстеження пацієнтів з анемією повинно включати:

- Збір анамнезу життя (у тому числі, сімейний);
- З'ясування тривалості анемії, наявності кровотеч в попередній час (статева система, ШКТ) та донорства;
- Збір даних щодо дієти пацієнта, приймання лікарських засобів;
- Гемограму з визначенням цитологічних параметрів, лейкоцитарної формули, тромбоцитів;
- Коагулограму;
- Біохімічний аналіз крові з визначенням білірубіну, креатинину, альбуміну, заліза сироватки, феритину, трансферину, цианокобаламіну та фолієвої кислоти;
- За необхідності проводиться аспірація чи трепанобіопсія кісткового мозку;
- Фізикальне обстеження з метою виявлення симптомів власне анемії та порушень діяльності серцевої та легеневої системи внаслідок гіпоксії.

Лікування анемії.

Терапія еритропоетинами (ЕП) призначається пацієнтам з лімфомами при анемії, яка виникла внаслідок хіміотерапевтичного лікування та не зумовлена іншими чинниками при зниженні рівня гемоглобіну < 100 г/л. Онкологічні хворі в термінальній стадії не підлягають терапії еритропоетинами. При терапії *еритропоетином* найбільш ефективним є застосування по 40 тис. ОД щотижня підшкірно, при неефективності терапії

через 4 тижні підвищити дозу до 60 тис. ОД щотижня. Альтернативний режим застосування: 150 ОД/кг 3 рази на тиждень, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 300 ОД/кг 3 рази на тиждень. При застосуванні *дарбепоетину* початкова доза складає 6,75 мкг/кг один раз у три тижні або 2,25 мкг/кг один раз на тиждень. Корекція дози, тривалість терапії та відміна ЕП проводиться згідно з інструкцією для медичного застосування препарату.

Трансфузія еритроцитарної маси має бути ретельно обґрунтованою, проводиться пацієнтам з анемією для підтримання рівню гемоглобіну у межах 70-90 г/л. У пацієнтів із симптомами гіпоксії, гострою крововтратою з ознаками гемодинамічної нестабільності рівень гемоглобіну має бути у межах 80-100 г/л, а при гострих коронарних синдромах більшим 100 г/л.

Терапія при абсолютному та функціональному дефіциті заліза – проводиться симптоматично згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Якщо анемія спричинена мієлосупресивною дією протипухлинної терапії, може бути розглянута редукція ХТ в майбутньому.

2. Профілактика та лікування тромбоцитопенії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомаю Ходжкіна

Основним методом корекції тромбоцитопенії у пацієнтів з лімфомами є трансфузія донорського тромбоконцентрату. Абсолютним показанням для проведення трансфузії донорських тромбоцитів є рівень тромбоцитів у пацієнта $<10 \times 10^9/\text{л}$ (при гемобластозах - $<20 \times 10^9/\text{л}$). Для проведення малих інвазивних втручань рівень тромбоцитів має бути вищим за $50 \times 10^9/\text{л}$, великих інвазивних втручань – вищим за $100 \times 10^9/\text{л}$. Наявність важких кровотеч або ризик виникнення фатальних кровотеч потребує досягнення рівня тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$.

За наявності геморагічного синдрому – трансфузія плазми свіжозамороженої.

Причини неефективності трансфузії тромбоцитів:

- підвищення температури тіла $> 38,0^\circ\text{C}$
- використання тромбоцитотоксичних медикаментів,
- спленомегалія та патологія печінки,
- інфекції
- геморагії
- ДВЗ–синдром
- тромботична мікроангіопатія,
- циркулюючі імунні комплекси.

3. Профілактика та лікування інфекції при нейтропенії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфофою Ходжкіна, що розвинулась внаслідок хіміотерапевтичного лікування

У пацієнтів, які отримують ХТ, ризик виникнення нейтропенії значно вищий, ніж у пацієнтів, які отримують інші види протипухлинного лікування (променева терапія, хірургічне втручання). З метою попередження контакту з екзогенними мікроорганізмами пацієнтів, у яких передбачається тривала нейтропенія, необхідно термічно обробляти їжу; пацієнтів ізолювати в окремі палати, а медичний персонал повинен працювати в масках, ліки краще вводити через постійний венозний катетер.

Медикаментозна профілактика інфекцій показана при кількості нейтрофілів $< 0,1/\text{мкл}$ ($< 0,1 \times 10^9/\text{л}$) або $< 1,0/\text{мкл}$, при очікуваній тривалості нейтропенії >7 днів, а також при поширеному ураженні слизових оболонок або шкіри, бронхообструктивному синдромі, інфекціях, пов'язаних з нейтропенією, в анамнезі та інших факторах ризику.

Бажано встановити "мікробіологічний профіль" пацієнта до початку ХТ (зробити бактеріологічні посіви з поверхні шкіри, слизових оболонок ротоглотки, носових ходів, піхви/препуціального мішка, прямої кишки). Пацієнтам групи високого ризику профілактично призначають протимікробні лікарські засоби:

- антибактеріальна профілактика щодо грам-негативних бактерій (призначається ципрофлоксацин 500 мг \times 2 рази на добу);
- профілактика інфекції, викликаної грибами роду *Candida*, доцільна при інтенсивних та високодозових режимах ХТ, наявності мукозиту. Призначається флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, каспофунгін;
- профілактика інвазивного аспергильозу не рекомендована;
- противірусна профілактика проводиться при терапії флударабіном, бортезомібом, під час нейтропенії та ще 30 днів після ВДХТ (ацикловір, валцикловір для HSV, VZV та ганцикловір для CMV);
- профілактика інфекції *Pneumocystis carinii* доцільна при тривалій терапії глюкокортикоїдами (>20 мг/добу протягом 4 тижнів та більше).

Для попередження та боротьби з нейтропенією призначається Г-КСФ.

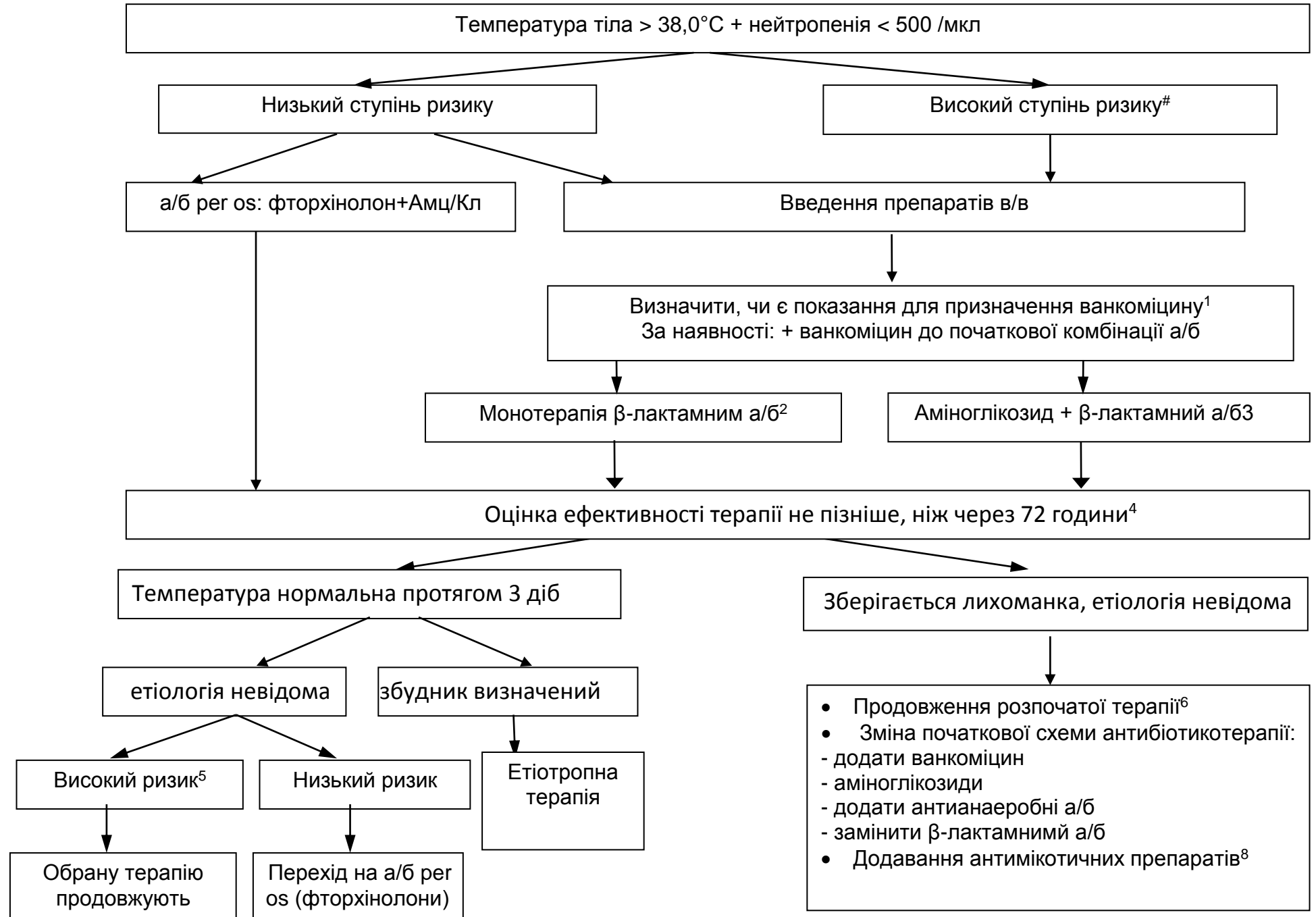
4. Лікування фебрильної нейтропенії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфофою Ходжкіна

Фебрильна нейтропенія (ФН) – одноразове підвищення температури тіла пацієнта $> 38,3^\circ\text{C}$ або тривала температура тіла $38,0^\circ\text{C}$ більше 1 години при рівні абсолютної кількості нейтрофілів $< 0,5/\text{мкл}$ або $< 1,0/\text{мкл}$ у випадку, якщо очікується подальше їх зниження до $< 0,5/\text{мкл}$). Швидкість розвитку інфекції у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями лімфатичної системи на тлі нейтропенії вимагає негайних лікувальних заходів.

План ведення пацієнтів з ФН:

1. Обстеження з метою уточнення характеру інфекції, яке включає:

- ретельний огляд пацієнта та місця венозного катетеру;
 - бактеріологічне дослідження крові, сечі, мазки з носоглотки, ротоглотки, ушкоджених ділянок шкіри та копрокультура;
 - визначення антитіл до вірусу простого герпесу (HSV) та цитомегаловірусу (CMV), вірусологічне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
 - рентгенографія/КТ легень та/або МРТ черевної порожнини, головного мозку, придаткових пазух носу.
2. Забезпечення постійного венозного доступу, якщо венозний катетер не був встановлений до цього моменту.
 3. Не пізніше ніж впродовж 2 год з моменту появи симптомів ФН призначити емпіричну антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії:
 - а) Пацієнти з низьким ризиком розвитку інфекційних ускладнень ФН, можуть отримувати антибіотики перорально (амоксицилін/клавуланова кислота + ципрофлоксацин).
 - б) Пацієнтам з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень ФН призначають антибіотики в/в;
 - в) Оцінка ефективності протимікробного лікування проводиться через 3 доби (при клінічному погіршенні стану пацієнта – раніше):
 - нормалізація температури тіла після початку протимікробної терапії та її збереженні впродовж 3 діб у пацієнта з низьким ризиком інфекційних ускладнень (нормалізація рівня нейтрофілів) – можна перейти на антибіотики перорально (наприклад, фторхінолони);
 - якщо за нормальної температури тіла зберігається високий ризик інфекційних ускладнень (нейтрофіли $< 0,1/\text{мкл}$, мукозит) – протимікробне лікування потрібно продовжувати;
 - при збереженні лихоманки впродовж 3 діб на тлі призначеної протимікробної терапії – зміна лікарського засобу;
 - після визначення збудника – модифікація схеми протимікробної терапії за результатами мікробіологічного дослідження.
 - г) Припинення протимікробної терапії проводиться при нормальній температурі тіла впродовж 3 діб, відсутності вогнищ інфекції, клінічній стабільності пацієнта та рівня нейтрофілів $> 1000/\text{мкл}$.
 - д) Якщо зберігається підвищена температура тіла, незважаючи на зміну протимікробних препаратів, необхідно продовжувати діагностичний пошук збудника з одночасним призначенням чутливих до нього антибіотиків.
 4. Призначення супровідної інфузійної терапії (2-3 л/м² на добу).
 5. Призначення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (Г-КСФ) по 5 мкг/кг на добу п/шкірно.



Примітки:

– пацієнта відносять до високого ступеня ризику за наявності наступних факторів:

- розвиток ФН у стаціонарі;
- суттєві супутні захворювання або прояви клінічної нестабільності пацієнта;
- прогнозована тривала нейтропенія (нейтрофіли ≤ 100 /мкл тривалістю > 7 діб);
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність;
- прогресія злоякісної пухлини;
- пневмонія;
- мукозит 3-4 ступеня.

Коментарі:

1 – показання для призначення ванкоміцину:

- катетер-асоційована інфекція;
- мукозит III-IV ступеня;
- артеріальна гіпотензія;
- виявлення MRSA, пеніцилін-резистентні *S. Pneumoniae*;

2 – β -лактамі антибіотики (цефтазидим, цефепім, цефоперазон, іміпенем/циластатин, меропенем тощо);

3 – основні протипоказання до призначення аміноглікозидів: застосування нефро- та ототоксичних препаратів, блокаторів нервово-м'язової передачі, ниркова недостатність, виражені електролітні розлади, підозра на менінгіт;

4 – оцінка стану пацієнта проводиться кожні 8-12 годин, при погіршенні стану – заміна антибактеріальної терапії проводиться раніше;

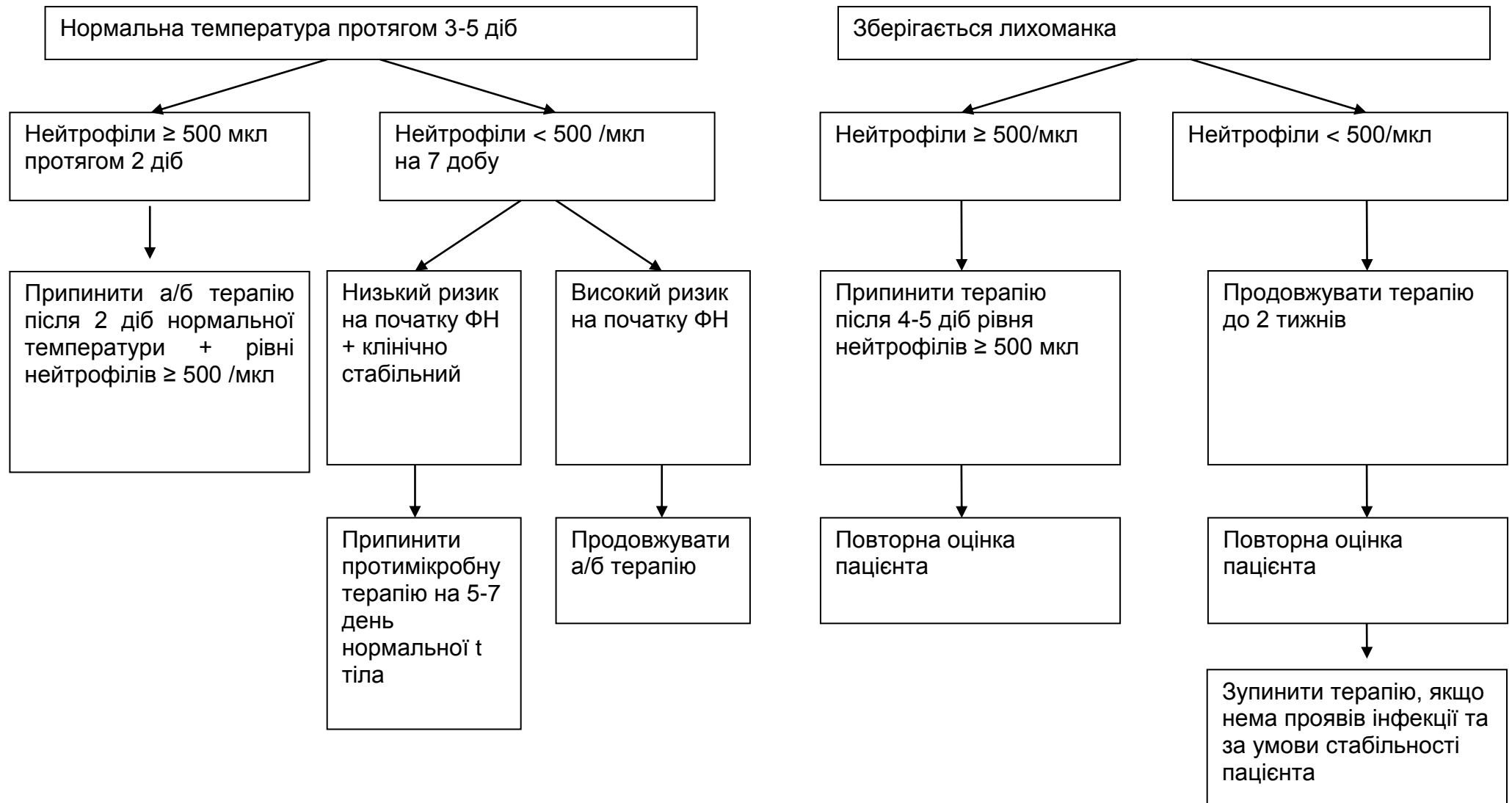
5 – включає: нейтропенію < 100 /мкл, мукозит II-III ступеня, будь-які прояви клінічної нестабільності пацієнта;

6 – за умови, якщо стан пацієнта не погіршується, необхідно розглянути можливість відміни ванкоміцину;

7 – проводиться в залежності від клінічних та мікробіологічних даних;

8 – якщо лихоманка триває $>5-7$ днів та очікується тривала нейтропенія.

Алгоритм відміни протимікробної терапії



5. Діагностика, профілактика та лікування мукозитів як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Стоматит – це запалення, інфекція або виразки в порожнині рота. Причинами розвитку стоматиту можуть бути проведена ХТ, променева терапія, неадекватна гігієна порожнини рота, недостатнє харчування, інфекція, деякі лікарські засоби. Основним клінічними проявами стоматиту є біль, утруднений прийом їжі та рідини, можлива зміна смаку, поява виразок, кровоточивості слизових оболонок.

Мукозит – синдром запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що веде до вторинного інфікування, больового синдрому, порушення слиновиділення, ентерального харчування та анорексії.

Найчастіше мукозити та стоматити виникають у пацієнтів, у яких внаслідок проведення ХТ розвивається нейтропенія.

Профілактика. Принципово важливо під час протипухлинного лікування щоденно дотримуватись гігієнічних правил догляду за ротовою порожниною. Для видалення зубного нальоту та підтримання вологості слизової оболонки рекомендується полоскання порожнини рота слабким розчином натрію гідрокарбонату (1/2 ч. ложки харчової соди на 1 склянку кип'яченої води), сольовим розчином (1 ч. ложка натрію хлориду на 1,0 л теплої води) або 0,12 % розчином хлоргексидину 2–3 рази на день, розчинами хлорофіліпту, гексетидину, після полоскання не можна вживати їжу або пити впродовж 30 хв. Слід уникати полоскань, які містять алкоголь чи фенол. Їжа має бути механічно, хімічно та термічно щадною.

Лікування. При виявленні збудника мукозиту, стоматиту або перидонтиту лікування проводиться за загальними принципами терапії інфекцій. Якщо збудник не встановлено, рекомендовано полоскання розчином повідон-йоду. При кандидозі показано місцеве лікування флуконазолом впродовж 7 – 10 днів та прийом 250 мг перорально 1 раз на день протягом 5 днів. Для симптоматичного зняття болю призначають полоскання ротової порожнини кожні 4 год. знеболюючими розчинами. При вираженому болю призначаються системні анальгетики, включаючи опіоїдні препарати.

6. Діагностика, профілактика та лікування диспепсичного синдрому як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Нудота та блювання – це найчастіші прояви диспепсичного синдрому, якими супроводжується застосування ХТ.

1. Адекватна протиблювотна терапія обов'язково повинна проводитись профілактично та розпочинатися у перший день застосування ХТ.

2. При високо- та середньоеметогенній ХТ обов'язкове призначення комбінації дексаметазону з метоклопрамідом або з антагоністами серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон).

3. Для попередження гострої та відстроченої нудоти і блювання при високо- або середньоеметогенній ХТ призначають апрепітант (у комбінації з іншими протиблювотними препаратами).

4. Для профілактики нудоти та блювання при низькоеметогенній ХТ призначають дексаметазон та/або метоклопрамід.

Закреп – проявляється тривалим утрудненням дефекації, нерегулярним випорожненням, що супроводжується дискомфортом або/та болем унизу черева. Якщо закреп був у пацієнта до початку ХТ, то хіміопрепарати можуть його посилити. Найбільший ризик розвитку закрепу є у літніх людей та пацієнтів, які мало вживають рослинну їжу з багатим вмістом клітковини.

Профілактика. Добова норма рідини повинна складати не менше 8 склянок (1600 мл) при відсутності протипоказань (набряки, гіпертонія). Необхідно обмежити вживання жирів, жирного м'яса, сиру та солодоців, вживати страви з нежирної яловичини, птиці, риби, овочів, а також продукти, що містять немелені зерна злаків (наприклад, «Геркулес»). Показані щоденні помірні фізичні навантаження.

Лікування. Симптоматично призначають проносні засоби: натрію пікосульфат, лактулоза, макрогол. Як ургентний засіб можуть бути призначені очисні клізми.

Діарея найчастіше виникає у вигляді цитотоксичного ентероколіту. Причинами діареї також можуть бути загострення супутніх захворювань (хронічний анацидний гастрит або ентероколіт, дисбактеріоз після антибактеріального лікування).

Лікування здійснюється з урахуванням патогенезу діареї. Призначають препарати що пригнічують перистальтику кишечника (лоперамід). При больовому синдромі призначають анальгетики та спазмолітики (дротаверин, платифілін, метамізол натрію тощо). При діареї, яка триває більше 48 год., призначають октреотид.

При поєднанні діареї з лихоманкою призначають антибіотики та проводять інфузійну терапію з метою компенсації електролітних порушень та запобігання гіповолемії та гіповолемічного шоку. Показаннями для проведення оральної регідратації є початкові прояви діареї та помірне (I-II ст.) зневоднення. Показання для проведення парентеральної регідратації – тяжкі форми зневоднення (III ст.) з ознаками гіповолемічного шоку, інфекційно-токсичний шок, поєднання ексикозу (будь-якого ступеня) з тяжкою інтоксикацією, олігурія або анурія, які не зникають після першого етапу регідратації, нестримне блювання та низька ефективність оральної регідратації впродовж 1 доби.

Дієтичне харчування має включати висококалорійну, механічно та хімічно щадну їжу з достатньою кількістю білків та вітамінів. Заборонено вживати соки або фрукти, що сприяють бродильним процесам (наприклад, виноград, персики, абрикоси, груші, сливи). При відсутності протипоказань рекомендуються кисломолочні продукти (кефір, ацидофілін тощо), соки з

чорної смородини, брусниці, чорноплідної горобини та їжа, збагачена крохмалем (наприклад, банани, рис).

7. Діагностика, профілактика та лікування токсичних флебітів та екстравазації хіміопрепаратів як ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Токсичні флебіти та екстравазації (вихід поза межі кров'яного русла) хіміопрепаратів (ХП) є найбільш поширеними місцевими токсичними наслідками ХТ. Токсичний флебіт обумовлений дією препарату на стінку судини зсередини, екстравазація – дією ХП на оточуючі тканини при перфорації судини.

Фактори ризику розвитку токсичного флебіту та екстравазації ХП:

- пошкодження вени в анамнезі;
- застосування катетеру неадекватної довжини та діаметру відносно обраної вени;
- властивості застосованого ХП та його взаємодія з тканинами організму;
- висока концентрація та доза ХП;
- порушення судинного тону, яке сприяє надмірній кровотечі та поширенню пошкодження;
- супутні хвороби, що впливають на судини (лімфедема, цукровий діабет, захворювання периферичних судин, синдром верхньої порожнистої вени, гіпертензія тощо);
- ампутація кінцівки, що обмежує венозний доступ;
- пізні ускладнення променевої терапії у вигляді індурації м'яких тканин;
- одночасне введення конкурентних медикаментів;
- порушення техніки введення ХП.

Токсичні флебіти зазвичай розвиваються після декількох введень одного і того ж ХП або при високій концентрації ХП в інфузійному розчині. Часті наслідки токсичного флебіту: тромбоз, обтурація просвіту судини з можливою тромбоемболією, а іноді – косметичними дефектами м'яких тканин в місці флебіту. Клінічні прояви: сильний біль за ходом вени під час введення ХП, почервоніння, набряк шкіри та м'яких тканин над веною, набряк дистальних відділів кінцівки. Найчастіше токсичні флебіти розвиваються при ХТ із застосуванням цитарабіну, вінбластину, доксорубіцину, епірубіцин, дакарбазину та вінорельбіну.

Екстравазація виникає під час в/венного введення ХП внаслідок його попадання з вени або катетера у оточуючі тканини. Наслідком екстравазації можуть бути ускладнення різного ступеня тяжкості від короткотривалих та легких (дискомфорт, гіперемія) до утворення везикул або ерозій, послаблення венозного відтоку. Якщо екстравазація сталася, то вона може тривати впродовж декількох місяців, згодом пошкоджуючи нерви, сухожилки та суглоби. При несвоєчасно розпочатому лікуванні екстравазації у подальшому може знадобитися хірургічне втручання, тобто пересадка шкіри або/навіть ампутація кінцівки. Тривалі пошкодження вени сприяють розвитку стриктур

суглобів, невропатії, деформації та втраті функції органу, що може призвести навіть до загибелі пацієнта.

Ступінь ускладнень екстравазації залежить від класу ХП. Група А – це група низького ризику, включає нейтральні, запальні ХП та ірританти, які призводять до короткотривалих м'яких подразнюючих пошкоджень тканин, що зникають самостійно. Групи В та С (ексфоліанти та везиканти) відносяться до ХП високого ризику, екстравазації яких призводять до тяжких наслідків, що супроводжуються серйозними пошкодженнями навколишніх тканин.

Розподіл цитотоксичних лікарських засобів залежно від ефекту ушкоджуючої дії

Нейтральні речовини (група А)	Речовини, що викликають запалення (група А)	Ірританти (група А)	Ексфоліанти (група В)	Везиканти (група С)
Аспарагіназа Блеоміцин Циклофосфамід Цитарабін Флударабін Іфосфамід Ритуксимаб	Етопозид Метотрексат	Етопозид	Доксорубіцин Мітоксантрон	Дакарбазин Доксорубіцин Епірубіцин Вінбластин Вінкрестин

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *периферичної* вени: біль різної інтенсивності, зазвичай пекучий, почервоніння, набряк, виникнення пухирців біля входу катетеру, пігментація шкіри; індурація, набряк, підтікання в місці встановлення катетеру; відсутність зворотного кровотоку через катетер; ригідність поршню шприца під час болюсного введення ХП; відсутність самостійного кровотоку під час проведення інфузії. Рання поява щільної індурації з/без ущільнення в місці введення ХП є ознакою вірогідної екстравазації. Інколи виразки з'являються через 1-2 тижні, коли відторгнення струпу оголює типову поверхню виразки, вкриту жовтуватим фібрином та оточену обідком персистуючої еритеми. Важливо відрізнити екстравазацію ХП від місцевої алергічної реакції, що найчастіше відбувається при введенні антрациклінів. Зазвичай, алергічна реакція має вигляд кропивниці або гіперемії за ходом або навколо пошкодженої вени. Вона не завжди супроводжується болем, набряком та втратою зворотного кровотоку і зникає, як правило, через 30-60 хв. після припинення введення ХП.

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *центральної* вени: лихоманка, біль або дискомфорт у плечі та шиї, біль, печія та набряк грудної стінки, жорстокий біль в грудній клітині при диханні (токсичне пошкодження плеври), підтікання рідини з місця встановлення катетеру, некроз шкіри та

розширення тіні межистіння при рентгенографії. Найсерйознішими ускладненнями є індурація та рубцювання навколо сухожилків, нервів та суглобів, вторинна інфекція та формування абсцесу, контрактура та ампутація кінцівки

Профілактика токсичних флебітів та екстравазації ХП:

- Перед початком інфузії необхідно попередити пацієнта про можливі ускладнення ХТ та повідомити, на що слід звертати увагу і в яких випадках потрібно звертатися за медичною допомогою.
- Введення ХП має здійснюватися лише у закладах спеціалізованої допомоги досвідченим та кваліфікованим персоналом.
- Застосування того чи іншого виду катетерів (периферичний або центральний венний, артеріальний, імплантована інфузійна система венозного доступу – порт) повинно відповідати місцю їх встановлення.
- Обираючи судину для встановлення катетеру, слід уникати згинів та рухливих місць. Місце встановлення катетеру не повинно містити життєво важливих структур. Перевагу слід віддавати великій інтактній вені з задовільним кровотоком (оптимально – зона передпліччя).
- Інфузійний розчин ХП повинен готуватися відповідно до правил, зазначених в інструкції для застосування ХП.
- Швидкість інфузії обирається адекватно пропускній здатності вени, загальному об'єму інфузії, особливо при одночасному введенні кількох ХП, а також відповідно рекомендаціям зазначеним в інструкції для застосування ХП.
- Якщо венозний доступ на периферичній вені недостатній або незадовільний, слід розглянути можливість встановлення центрального венозного катетеру (ЦВК) або порту.

Лікування токсичного флебіту:

- негайно зупинити введення ХП та зняти катетер;
- Оцінити місце пошкодження щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів та провести диференційну діагностику ускладнення з алергічною реакцією;
- Маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- При необхідності – призначити антигістамінні лікарські засоби;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів флебіту;
- Системно призначають антикоагулянти прямої дії,
- Симптоматичне лікування больового синдрому при відсутності протипоказань;
- Щоденний огляд місця пошкодження.

Тривалість лікування від 14 днів до 1-2 місяців.

Лікування екстравазації ХП з периферичного венозного катетеру:

- негайно зупинити введення ХП;

- Оцінити місце пошкодження судини щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів, а саме болю, відсутності чутливості;
- Шприцем повільно видалити кров та залишкову рідину з місця екстравазації, не тиснучи на місце ураження та працюючи у захисних окулярах і гумових рукавичках;
- Видалити катетер та маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- Накласти стерильну серветку на місце пошкодження;
- Привести кінцівку у підвищене положення;
- При наявності пухирів на кінцівці аспірувати їх вміст стерильною голкою;
- Місцево – холодний компрес, при екстравазації ХП алкалоїдів барвінку – теплий компрес;
- Антидот до екстравазованого ХП (за наявності);
- При необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- Щоденний огляд місця пошкодження

Лікування екстравазації ХП з центрального венозного катетеру (ЦВК):

- негайно зупинити інфузію ХП;
- Оцінити площу пошкодження, об'єм та властивості екстравазованого ХП, місце пошкодження та необхідний обсяг медичної допомоги;
- Залишити (не видаляти) ЦВК на місці;
- Максимально аспірувати залишкову кількість ХП та кров через ЦВК (для зменшення площі пошкодження), працюючи у захисному обладнанні;
- Призначити антидот до екстравазованого ХП (за наявності);
- При необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- Обов'язково разом з анестезіологом вирішити питання щодо зміни венозного доступу;
- Щоденний огляд місця пошкодження;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів;
- При екстравазації ХП групи А лікування розпочинається із застосування холоду (тепла – тільки для препаратів, що містять алкалоїди барвінку) по 20 хв. 4 р./день 3 дні, не допускаючи безпосереднього контакту зі шкірою; для ХП групи В за відсутності везикул – місцево аплікації диметилсульфоксиду (за наявності везикул диметилсульфоксид не застосовувати); для ХП групи С – п/шкірно навколо пошкодження ввести гіалуронідазу загальною дозою 128 ОД впродовж 14 днів.

Подальше лікування залежить від перебігу екстравазації. При ознаках інфікування зробити бактеріальний посів з рани та розпочати емпіричну протимікробну терапію. Протипоказано застосовувати вологі водні, спиртові та напівспиртові компреси, тиснучі пов'язки. Хірургічне лікування показано за наявності некрозу усієї товщі дерми з/без виразок та невгамовного болю.

Для цисплатину антидот – натрію тіосульфат (4,0 мл 10,0 % розчину в 6,0 мл води для ін'єкцій або 1,5 мл 30,0 % розчину в 8,5 мл води для ін'єкцій), який вводять навколо місця екстравазації п/шкірно або в/шкірно.

8. Діагностика та лікування синдрому лізису пухлини у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфоною Ходжкіна

Синдром лізису пухлини (СЛП) – сукупність метаболічних порушень, що розвиваються внаслідок швидкого розпаду пухлинних клітин та виходу їх метаболітів до плазми крові. Частіше СЛП виникають при великій пухлинній масі, може бути спонтанним (пухлини з великою мітотичною активністю, наприклад, лімфома Беркіта) або індукованим ХТ та променевою терапією.

Діагностика. До початку ХТ або променевої терапії, або при госпіталізації пацієнта з підозрою на спонтанний СЛП необхідно:

1. Зібрати анамнестичні дані щодо судом та порушень діурезу.
2. Визначити масу тіла пацієнта.
3. Визначити рівень K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти в крові.
4. Визначити рН сечі та вміст кристалів в сечовому осадку.
5. Бажано визначення рН крові та стану буферних систем.

Будь-які патологічні зміни необхідно терміново корегувати до початку ХТ.

Лікування. Має бути призначення адекватна інфузійна терапія та забезпечено достатній діурез (100,0-250,0 мл/м²/год):

1. Інфузійна терапія в об'ємі 2000-3000 (до 5000) мл/м²/д. 5,0 % розчином глюкози та 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:1–2:1. *Калій у розчини на початку інфузії не додавати!*

2. Підрахунок балансу рідини. Кількість сечі має дорівнювати введеній рідині перорально та в/венно мінус витрати через перспірацію тощо. Паралельно визначають масу тіла пацієнта двічі на добу для швидкого виявлення затримки рідини (приріст маси тіла).

3. При недостатньому сечовиділенні вводять фуросемід одноразово 1,0 мг/кг (до 10,0 мг/кг/день), при необхідності – 20,0 % розчин манітолу, допаміну 3,0-5,0 мкг/кг/хв. до отримання необхідного діурезу. При низькому значенні альбуміну вводять 10,0-20,0 % розчин альбуміну людини до ліквідації його дефіциту.

4. Якщо рН сечі < 6,5, проводиться в/венна інфузія натрію гідрокарбонату 60,0 ммоль/л інфузії (1,0 ммоль = 1,0 мл 7,5 % розчину). Щільність сечі має бути < 1010, а рН сечі слід утримувати в діапазоні 6,5-7,0, що підвищує розчинність сечової кислоти. Ці показники бажано вимірювати при кожному сечовиділенні, або принаймні кожні 3 години.

5. Для профілактики *гіперурикемії* призначається алопуринол 300 мг/м²/день у 3 прийоми та інфузійна терапія 3000 мл/м²/день. При виникненні гіперурикемії швидкість інфузії збільшити до 5000,0 мл/м²/день.

Гіперкаліємія. Якщо $K^+ < 6,0$ ммоль/л, основним заходом є стимуляція діурезу. При $K^+ > 6$ ммоль/л або є ознаки порушень на ЕКГ необхідно

підготувати та перевести пацієнта до відділення гемодіалізу. В якості невідкладної терапії вводиться 5,0 % розчин глюкози + інсулін 0,3 Од/кг в/венно за 30-60 хв., що призводить до перерозподілу калію в організмі. При змінах на ЕКГ вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-2,0 мл/кг + натрію гідрокарбонат 2,0 ммоль/кг в/венно дуже повільно. При $K^+ > 7$ ммоль/л або ознаках порушень на ЕКГ терміново призначається гемодіаліз. За можливості рекомендується встановити трансвенозний водій серцевого ритму.

Показання до призначення *гемодіалізу*:

- $K^+ > 7$ ммоль/л або підвищення його рівня > 6 ммоль/л при достатній інфузійній терапії та прийомі діуретиків;
- фосфор $> 0,1$ мг/мл ($> 5,0$ ммоль/л);
- виділення сечі < 50 мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних (фуросемід 10 мг/кг/д.) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м²/год.;
- двостороння висока чи повна обструкція сечовивідних шляхів.

Гіпокальціємія є типовим проявом СЛП. Корекція потрібна, якщо рівень $Ca^{++} < 0,4$ ммоль/л або за наявності клінічних симптомів гіпокальціємії (судоми, позитивний симптом Труссо). Вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-1,0 мг/кг в/венно дуже повільно. У зв'язку із ризиком виникнення брадикардії необхідний контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС). Бажано підключення до монітору серцевої діяльності.

Гіпомагніємія. При рівні $Mg^{++} < 0,5$ ммоль/л рекомендовано введення 25,0 % розчину магнію сульфату 0,1-0,2 мл/кг/д. в/венно подовженою інфузією або додаючи розчин до основної інфузії.

Оліго- та анурія – кількість виділеної сечі $< 50,0$ мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних препаратів (фуросемід 10,0 мг/кг на добу) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м² на годину. При підозрі на анурію проводиться УЗД нирок для виключення обструкції сечовивідних шляхів, інфільтратів в нирках, а також визначення K^+ , Ca^{++} , фосфору, сечової кислоти в сироватці крові та дослідження осаду сечі.

Подальше спостереження:

1. Огляд пацієнта проводиться декілька разів на добу. Оцінюється гемодинаміка, стан легень, наявність набряків та інше.

2. Баланс рідини підраховується кожні 6 годин, при цьому спостерігають за погодинним діурезом. Затримка сечі може бути орієнтовно визначена при позитивному балансі рідини > 200 мл/м² за 6 годин (введена рідина "+", виведена "-"). Проводиться стимуляція діурезу.

3. Визначення K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти, альбуміну мінімум 1 раз на добу.

II. Ускладнення хіміотерапії, які виникають рідко:

1. Гіперчутливість до препаратів
2. Шкірна токсичність
3. Панкреатити

4. Токсичні гепатити

1. Профілактика та лікування гіперчутливості до хіміопрепаратів

Антинеопластичні засоби можуть спричиняти алергічні реакції. Найбільш типовими проявами є бронхоспазм, болі в грудній клітці, висипання на шкірі та гіпотензія. Премедикація дексаметазоном та антигістамінами лікарськими засобами призначається для профілактики алергічних реакцій. У випадку розвитку алергічних реакцій важкого ступеню необхідно негайно розпочати лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами. У випадку реакцій легкого та середнього ступеню може бути достатньою тимчасова зупинка інфузії.

2. Профілактика та лікування шкірної токсичності

Цитарабін, доксорубіцин часто спричинюють акральну еритему або так званий долонно-підшовний синдром. Лікування включає редукцію дози, збільшення інтервалу між курсами та симптоматичну терапію. Можливо призначення глюкокортикоїдів внутрішньо чи локально. Піридоксин може також призначатися для профілактики і лікування.

3. Профілактика та лікування панкреатиту

Розвиток гострого панкреатиту можуть зумовити такі препарати як цитарабін, препарати платини, доксорубіцин. Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Токсичні гепатити

Розвиток токсичного гепатиту можуть зумовити такі препарати як доксорубіцин, цитарабін, етопозид, високодозовий метотрексат, вінкристин, гемцитабін. Під час проведення ХТ виконується лабораторний контроль печінкових проб, оскільки клінічні прояви токсичного гепатиту можуть бути відсутні. Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

III. Для профілактики та лікування злоякісного ураження кісток (в тому числі патологічних переломів) та лікування гіперкальціємії пацієнтам з лімфомами призначають лікарські засоби групи бісфосфонатів згідно з відповідними інструкціями для медичного застосування препаратів.