

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

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ДИФУЗНА В-ВЕЛИКОКЛІТИННА ЛІМФОМА

Загальна частина**Назва діагнозу:** Дифузна В-великоклітинна лімфома**Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:**

С83 Дифузна неходжкінська лімфома

С83 Нефолікулярна лімфома

С83.3 Дифузна В - великоклітинна лімфома

Розробники:

Крячок Анатоліївна	Ірина	завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології державного некомерційного підприємства «Національного інституту раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань
Каднікова Вікторівна	Тетяна	завідувач відділення онкогематології державного некомерційного підприємства «Національного інституту раку»;
Алексик Михайлівна	Олена	старший науковий співробітник державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Карнабеда Андріївна	Оксана	доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Кметюк Володимирович	Ярослав	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління Справами (за згодою)
Кучкова Юріївна	Ольга	завідувач гематологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою)
Любарець Федорівна	Тетяна	професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Матюшенко Юріївна	Інна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою)
Олійніченко Геннадівна	Олена	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)
Перехрестенко Тетяна Петрівна		професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою);

Рудакова Іванівна	Лариса	керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою)
Селезньов Олександрович	Олексій	провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою)
Титоренко Борисівна	Ірина	завідувач науково-клінічного відділення онкогематології клініки онкогематології та клінічної онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

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

Рецензенти:

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

Дата оновлення стандарту - 2028 рік.

Скорочення

АТСК	аутологічна трансплантація стовбурових клітин
АТСКПК	аутологічна трансплантація стовбурових клітин периферичної крові
ВГВ	вірус гепатиту В
ВГС	вірус гепатиту С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВДХТ	високодозна хіміотерапія
ДВВКЛ	дифузна В-великоклітинна лімфома
ЕКГ	електрокардіографія
ЗВ	загальна виживаність
ЗЛ	злаякісна лімфома
ЗОЗ	заклади охорони здоров'я
к/м	кістковий мозок
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичний вузол
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ОЧП	органи черевної порожнини
ПЛР	полімеразноланцюгова реакція
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПТ	променева терапія
ПТЗМ	променева терапія залучених місць
ПТЗП	променева терапія залучених полів
ПТЗВ	променева терапія залучених вузлів
ФВЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ФДГ-ПЕТ	фтордезоксиглюкозо позитронемісійна томографія
ФС	фізичний стан
ХТ	хіміотерапія
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ЦНС	центральна нервова система
ДНАР	(дексаметазон/ високодозовий цитарабін/ цисплатин)
ІСЕ	(іфосфамід/ карбоплатин/ етопозид
FISH	флуоресцентна гібридизація <i>in situ</i>
ІНС	імуногістохімічна панель
Форма № 025/о	форма первинної медичної документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982
Форма № 030-6/о	форма первинної медичної документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на злаякісне новоутворення №_» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони

здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736

Розділ І. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з дифузною В-великоклітинною лімфомаю.

1. Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнтам з дифузною В-великоклітинною лімфомаю (далі - ДВВКЛ) надається у закладах охорони здоров'я (далі - ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Надання медичної допомоги пацієнтам з ДВВКЛ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, яка спеціалізується на злоякісних новоутвореннях лімфатичної системи та крові, та включає лікаря-гематолога або лікаря-онколога, лікаря-радіолога, лікар з радіаційної онкології, лікаря-патологоанатома та інших спеціалістів за необхідністю.

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

2. Обґрунтування

Рання діагностика та початок лікування пацієнтів з ДВВКЛ сприяє попередженню інвалідизації, покращенню якості життя пацієнтів. Індивідуалізований підхід до лікування, який базується на призначенні терапії залежно від стадії та факторів ризику, корекції лікування на проміжних етапах на підставі результатів проміжної оцінки відповіді на лікування дозволяє досягти ремісії у 60-70 % випадків, подовжити безрецидивну та загальну виживаність пацієнтів. Даний стандарт дозволяє прискорити діагностику та оперативно організувати обстеження пацієнта з підозрою на ДВВКЛ на міждисциплінарному рівні. Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в онкології. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного виду злоякісних пухлин дозволяють суттєво поліпшити стан пацієнта та зменшити витрати на медичну допомогу

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

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

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

3) існує задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом, що містить інформацію про діагноз пацієнта, лікування і подальше його ведення відповідно до цього стандарту. Всі результати досліджень,

консультувань, рекомендації, заключення тощо належним чином фіксуються у медичній документації;

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

Розділ II Діагностика дифузної В-великоклітинної лімфоми.

1. Положення стандарту медичної допомоги

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

ДВВКЛ може бути запідозрена у пацієнта зі збільшеними лімфатичними вузлами, після виключення інфекційного процесу, наявністю скарг на лихоманку з температурою тіла вище 38 °С без наявності інфекційного захворювання, ненавмисну втрату маси тіла більш ніж на 10% за останні шість місяців, профузну нічну пітливість. Такі пацієнти мають бути направлені до фахівця – лікаря- гематолога або лікаря-онколога.

Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії, відповідно до додатку 1 до цього Стандарту. Морфологічне дослідження та стадіювання є основними заходами у діагностиці лімфом, оскільки саме морфологічна форма визначає вибір методів спеціального лікування.

Діагностика ДВВКЛ проводиться в ЗОЗ, які оснащені обладнанням, необхідним для проведення повного спектру фенотипічних та молекулярних досліджень, із експертним рівнем морфологічної інтерпЕТАції.

2. Обґрунтування

Рання діагностика ДВВКЛ з подальшим призначенням індивідуального лікування є запорукою досягнення максимально можливих результатів терапії.

Діагностика ДВВКЛ полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення, яке походить з лімфоїдної тканини, встановлення нозологічної форми, гістологічного, імуногістохімічного варіанту лімфоми.

Морфологічний діагноз ДВВКЛ встановлюється відповідно до критеріїв класифікації ВООЗ та повинен базуватися на підставі результатів ексцизійної біопсії лімфатичного вузла (ЛВ) або біопсії достатньо великого зразка, отриманого хірургічним шляхом. Трепан-біопсії слід проводити тільки пацієнтам без легкодоступних ЛВ (медіастинально або ПЕТроперитонеально розташовані), щоб оцінити можливу трансформацію у цих ділянках. Враховуючи можливу гетерогенність ДВВКЛ, гістологічна класифікація при проведенні трепан-біопсії може бути складною, тож може знадобитися повторна біопсія, якщо одержаний матеріал не адекватний потребам дослідження. Аспірат, одержаний за допомогою то-

нкогोलкової біопсії, не слід використовувати як єдине джерело встановлення діагнозу ДВБКЛ.

Патоморфологічний діагноз ДВБКЛ повинен в усіх випадках підтверджуватися результатами імунофенотипування: імуногістохімії (ІГХ), що включає маркери CD20, CD79a, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4, CyclinD1, CD5 та CD23, або проточної цитометрії, або комбінацією обох методик. Слід використовувати панелі, створені для підтвердження походження В-клітин, та достатньо вичерпні для встановлення можливих варіантів, таких як імунобластна лімфома, первинна медіастинальна В-клітинна лімфома (ДВБКЛ), В-великоклітинна лімфома, багата Т-клітинами/гістіоцитами, первинно шкірна ДВБКЛ з локалізацією на нижніх кінцівках або EBV-позитивна ДВБКЛ у людей літнього віку. Повинні визначатися також альтернативні діагнози, наприклад, плазмобластна лімфома або мієлома з ураженням м'яких тканин, лімфома Беркітта, неklasифікована В-клітинна лімфома з проміжними ознаками між дифузною великоклітинною лімфомою та лімфомою Беркітта, бластна мантийноклітинна лімфома та деякі випадки лімфому Ходжкіна. Може використовуватися забарвлення на виявлення EBER-1 для визначення підтипу ДВБКЛ, позитивного на вірус Епштейна-Барр, серед літніх людей. Звіт гістологічного дослідження повинен включати діагноз відповідно до діючої класифікації ВООЗ.

У випадку меншої впевненості у правильності встановлення діагнозу, наприклад, через доступність лише невеликого зразка біоптату, або якщо популяція ймовірно неопластичних клітин має нормальний фенотип за результатами ІГХ, слід розглянути можливість тестування моноклональності В-клітин за допомогою методів на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Визначений за допомогою профілювання експресії генів фенотип клітини походження також є значним прогностичним фактором при ДВБКЛ. Пухлини з фенотипом зародкового центру мають значно кращий клінічний результат, ніж ті, що мають фенотип активованих В-клітин.

Наявність перебудови MYC в поєднанні з перебудовою BCL2 та можливо інших генетичних відхилень (перебудова BCL-6) була описана, як окрема нозологія (лімфома з двома або трьома транслокаціями). Одночасна експресія MYC та BCL2, зазвичай, асоційована з поганими наслідками.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

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

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

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

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

5) для діагностики ДВБКЛ проводиться високодозова КТ ший, грудної порожнини, черевної порожнини, малого тазу з контрастом. У випадку неможливості проведення КТ застосовують рентгенографію грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини (далі - ОЧП);

6) у випадку підозри на лімфому центральної нервової системи (далі - ЦНС) рекомендовано проведення магнітно-резонансної томографії (далі - МРТ);

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

8) основним методом діагностики ДВБКЛ є хірургічна ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органу. У пацієнтів, у яких хірургічний підхід неможливий або є ризикованим застосовується трепанобіопсія та ендоскопічна біопсія;

9) провести ІГХ дослідження матеріалу біопсії;

10) патоморфологічний діагноз ДВБКЛ повинен завжди підтверджуватися результатами імунофенотипування;

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

12) стадіювання захворювання відбувається відповідно до системи класифікації Анн Арбор. З прогностичною метою розраховують Міжнародний прогностичний індекс (ІРІ) та ІРІ, адаптований за віком (aaІРІ) відповідно до додатку 3 цього Стандарту;

13) перед призначенням спеціального лікування проводиться загальне обстеження пацієнта та особливо серцево-судинної системи (електрокардіографія (далі – ЕКГ), ехокардіографія (далі – ЕхоКГ), з визначенням фракції викиду лівого шлуночка (далі - ФВЛШ));

14) пацієнтки репродуктивного віку мають бути направлені на консультацію до лікаря-гінеколога з приводу репродуктивної функції;

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

16) у пацієнтів із вперше діагностованим захворюванням або рецидивом, які одержують радикальне лікування, за можливості, проводиться оцінка перебудов в гені MYC, BCL2 та BCL-6 за допомогою інтерфазного FISH-аналізу;

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

18) у пацієнок з ДВБКЛ репродуктивного віку, за можливості,

проводиться сироватковий тест на вагітність. У випадку позитивного результату обговорити можливість подальшого зберігання вагітності.

Розділ III. Лікування дифузної В-великоклітинної лімфоми.

1. Положення стандарту медичної допомоги

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ДВВКЛ здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями. Ведення пацієнтів з ДВВКЛ передбачає мультидисциплінарний підхід за участю лікарів: загальної практики – сімейних лікарів, онкологів, гематологів, лікарів з променевої терапії, хірургів-онкологів, та інших фахівців за необхідності.

2. Обґрунтування

Вибір лікування пацієнтів з ДВВКЛ визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини та організму пацієнта.

Протипухлинна медикаментозна та променева терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апараті клітин злоякісного новоутворення. Спільною властивістю цих процесів є певний часовий порядок, тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і часу прийому кожного лікарського засобу, дози та часу опромінення.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) лікування пацієнтів з ДВВКЛ залежить від віку, стадії захворювання, розміру пухлинної маси та можливостей щодо підвищення дози;

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

3) слід уникати зниження дози внаслідок гематологічної токсичності;

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

5) стандартом лікування пацієнтів на стадії I-II (за винятком стадії II з обширним мезентеріальним ураженням) є три цикла комбінованої хіміотерапії (далі - ХТ) циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином та преднізоном (далі - СНОР) у комбінації з шістьма дозами ритуксимабу, що вводяться кожен 21 день. Після 3 циклів проводиться повторне стадіювання за допомогою PET-СТ. При досягненні повної відповіді (PET-негативної DS1-3) проводиться 1 курс ПХТ за схемою R-СНОР або променева терапія (далі - ISRT). При досягненні часткової відповіді (PET -негативної DS4) проводиться 1-3 курси ПХТ за схемою R-СНОР в комбінації з ISRT, або променева терапія із вищою дозою ISRT. При отриманні PET-позитивного результату (DS5) необхідно провести повторну біопсію;

6) для пацієнтів з масивною пухлинною масою (>7,5 см) стандартом терапії є 6 циклів комбінованої ХТ R-СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин та преднізолон у комбінації з ритуксимабом, що вводяться кожен 21 день).

Проміжне повторне стадіювання за допомогою ПЕТ-КТ або КТ рекомендовано після 2-4 курсу лікування;

7) стандартом лікування для пацієнтів стадії I-II з обширним мезентеріальним ураженням або стадії III-IV з масивною пухлинною масою (більше 7,5 см) є 6 циклів комбінованої ХТ за нижче запропонованими схемами. Проміжне повторне стадіювання за допомогою ПЕТ-КТ або КТ рекомендовано після 2-4 курсу лікування. При досягненні повної або часткової відповіді продовжити терапію першої лінії до загалом 6 циклів. Після завершення лікування повторити обстеження. При досягненні повної відповіді (ПЕТ-негативної DS 1-3) можна планувати проведення променевої терапії при початковому масивному ураженні або ізольованих скелетних вогнищах, або спостерігати хворого. При частковій відповіді (DS 4aa/5) або прогресуванні захворювання необхідно провести повторну біопсію. Схеми лікування пацієнтів наведено у додатку 10 до цього Стандарту;

8) для пацієнтів віком старше 80 років після повного обстеження менш інтенсивну ХТ, наприклад, R-miniCHOP. Можна розглянути можливість заміни доксорубіцину гемцитабіном, етопозидом або ліпосомальним доксорубіцином або навіть його виключення на початку або після кількох циклів у пацієнтів з порушенням серцевої функції, які ослаблені або з порушенням серцевої функції;

9) пацієнтам групи помірного високого та високого ризику за ІРІ, особливо тим, які мають ураження більше однієї екстранодальної ділянки з підвищеним рівнем ЛДГ та залученням ЦНС, профілактика рецидиву призначається відповідно до додатку 9 до цього Стандарту;

10) пацієнти, інфіковані ВІЛ, зазвичай, одержують таке ж лікування, як і ВІЛ-негативні пацієнти, у поєднанні з антиретровірусною терапією;

11) пацієнти, раніше інфіковані ВГВ, ВГС мають ризик реактивації під час лікування в режимі R-CHOP. Таким пацієнтам рекомендована противірусна профілактика або періодичний моніторинг на наявність ДНК ВГВ, ВГС та противірусна терапія в разі реактивації вірусу під час лікування;

12) для виявлення раннього прогресування захворювання проводиться КТ обстеження після трьох-чотирьох циклів (проміжна оцінка) відповідно до додатків 6, 7 до цього Стандарту. Діагноз слід підтверджувати за допомогою біопсії перед переходом до терапії другої лінії відповідно до додатку 5 до цього Стандарту. Не рекомендується змінювати лікування виключно на основі результатів проміжної візуалізації, якщо немає чітких ознак прогресування;

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

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

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

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

17) пацієнтам віком <65-70 років із гарним ФС та без значних дисфункцій органів, призначають режими порятунку з ритуксимабом та ХТ з подальшим застосуванням високодозової хіміотерапії (далі - ВДХТ) та аутологічної трансплантації стовбурових клітин периферичної крові (далі - АТСКПК) у пацієнтів, які відповідають на лікування. В якості режимів порятунку можуть використовуватися такі схеми ХТ, як R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитарабін, дексаметазон), R-ICE (ритуксимаб, іфосфамід, карбоплатин, етопозид), R-GDP (ритуксимаб, цисплатин, гемцитабін, дексаметазон). BEAM (кармустин, етопозид, цитарабін та мелфалан) є найпоширенішим високодозовим режимом. Можна розглянути можливість алогенної трансплантація у пацієнтів з рефрактерним захворюванням, раннім рецидивом або рецидивом після режиму ВДХТ+АТСКПК;

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

19) пацієнти, які не є кандидатами для проведення ВДХТ, може проводитись лікування таким же або іншими режимами порятунку, як R-GEMOX (ритуксимаб, гемцитабін, оксаліплатин);

20) якщо у пацієнта рецидив розвинувся менше, ніж за 12 міс. можна запропонувати декілька опцій: проведення терапії другої лінії, паліативну променеви терапію або іншу паліативну терапію;

Схеми лікування ДВВКЛ у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним захворювань наведено у додатку 4 та 10 до цього Стандарту.

Розділ IV Подальше спостереження пацієнтів з ДВВКЛ

1. Положення стандарту

Після проведення спеціального лікування пацієнти з ДВВКЛ потребують тривалого спостереження та перебувають на обліку у лікаря-онколога (лікаря-гематолога). Лікар загальної практики – сімейний лікар веде усю необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців.

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

2. Обґрунтування

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

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

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

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

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

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

4) пацієнти групи високого ризику з різними варіантами лікування потенційно можуть потребувати більш частих оглядів;

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

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає що надають медичну допомогу пацієнтам з ДВВКЛ, маршруту пацієнта (КМП) з ДВВКЛ.
2. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
3. Відсоток випадків ДВВКЛ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
4. Виживаність пацієнтів з ДВВКЛ.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з ДВВКЛ, клінічного маршруту пацієнта (КМП).

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Дифузна В-великоклітинна лімфома» (далі - СМД).

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

Бажаний рівень значення індикатора:

2025 рік – 90%

2026 рік та подальший період – 100%

Інструкція з обчислення індикатора.

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

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

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з ДВВКЛ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

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

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

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

Індикатор ґрунтується на положеннях цього СМД.

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

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

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

Інструкція з обчислення індикатора.

ЗОЗ, який має обчислювати індикатор: лікарі, які надають первинну медичну допомогу, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування.

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

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

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

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

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

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

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

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

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

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

Індикатор ґрунтується на положеннях цього СМД.

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

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор та надає необхідні вихідні дані: інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

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

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

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

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

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

Значення індикатора наводиться у відсотках.

4. Виживаність пацієнтів з ДВВКЛ.

Індикатор ґрунтується на положеннях цього СМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення

показника 1-о, 2-о, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності в залежності від статі та стадії захворювання. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток пацієнтів, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. У випадку значної (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнтів, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загалом недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності пацієнтів з ДВВКЛ, встановлені в 2016-2020 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 23 «Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру:).

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

Інструкція з обчислення індикатора.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічні заклади, розташовані на території обслуговування.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

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

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

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

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

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

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

Значення індикатора наводиться у відсотках

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

1. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Дифузна В-великоклітинна лімфома», 2024 року, https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

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

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

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 грудня 2009 року № 954 «Про затвердження Примірних таблиць оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

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

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2013 року № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16 січня 2014 року за № 77/24854.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

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

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

Андрій ГАВРИЛЮК

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(пункт 1 розділу II)

Діагностичне обстеження пацієнта

ВАЖЛИВО:	ВАЖЛИВО:
<p>Належне імунофенотипування для встановлення діагнозу та визначення походження: з В-клітин зародкового центру (GCB) чи не-GCB^c</p> <p>Панель ІНС-маркерів: CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1, MYC з або без</p> <p>Аналіз маркерів клітинної поверхні методом проточної цитометрії з використанням периферичної крові та/або біоптату: каппа/лямбда, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20</p> <p>Каріотипування або FISH на мутації гена MYC; FISH на мутації гена BCL2; реаранжування BCL6, якщо виявлено MYC-позитивність</p> <p>Додаткові імуногістохімічні дослідження для встановлення підтипу лімфоми</p> <p>Панель ІНС-маркерів: циклін D1, каппа/лямбда, CD30, CD138, кіназа анапластичних лімфом (ALK),</p> <p>КОРИСНО ЗА ПЕВНИХ ОБСТАВИН:</p> <p>вірус герпесу людини-8 (HHV8), SOX11</p> <p>Гібридизація in situ РНК, що кодується вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) (EBER), (EBER-ISH)</p> <p>Каріотипування або FISH на реаранжування генів <i>IRF4/MUM1</i></p>	<p>Фізикальне обстеження: увага до ділянок, на яких розташовані лімфовузли, включаючи кільце Вальдеєра, а також розмір печінки та селезінки.</p> <p>Функціональний статус</p> <p>В-симптоми</p> <p>Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою</p> <p>Рівень ЛДГ</p> <p>Біохімічний аналіз крові</p> <p>Сечова кислота</p> <p>ПЕТ-КТ (бажано) або Chest/Abdomen/Pelvis КТ з контрастуванням діагностичної якості</p> <p>Розрахунок Міжнародного прогностичного індексу (PI)</p> <p>Аналіз на вірус гепатиту В</p> <p>ЕхоКГ або MUGA</p> <p>Аналіз на вагітність у пацієнок дітородного віку (при плануванні ХТ або ПТ)</p> <p>КОРИСНО В ПЕВНИХ ВИПАДКАХ:</p> <p>КТ/МРТ голови з контрастуванням чи КТ/МРТ шиї з контрастуванням</p> <p>Аналіз на ВІЛ</p> <p>Аналіз на вірус гепатиту С</p> <p>Аналіз на Бета-2-мікроглобулін</p> <p>Люмбальна пункція для пацієнтів з ризиком ураження ЦНС</p> <p>Належна біопсія (>1,6 см) ± аспірація кісткового мозку; біопсія кісткового мозку не потрібна, якщо PET-CT демонструє ураження кісток. Біопсія кісткового мозку із негативним результатом PET-CT може виявити дискордантну лімфому.</p> <p>Обговорити відкладене батьківство</p>

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна лімфома»
(підпункт 3 пункту 3 розділу II)

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

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

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 12 пункту 3 розділу II)

Класифікація стадіювання Анн Арбор

Стадія

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

Міжнародний прогностичний індекс (IPI)

Міжнародний прогностичний індекс (IPI)		Оцінювана 3-річна загальна виживаність (95 % CI)
Фактори ризику - Вік > 60 років		
Рівень ЛДГ сироватки > норми		
Стадія III-IV		
Функціональний статус 2-4		
Екстранодальні ділянки >1		
Категорії ризику	Низький	0-1
	Помірно низький	2
	Помірно високий	3
	Високий	4-5
		91 (89-94)
		81 (73-86)
		65 (58-73)
		59 (49-69)
Міжнародний прогностичний індекс, адаптований за віком (aaIPI) у пацієнтів віком ≤60 років		
Фактори ризику - Рівень ЛДГ сироватки > норми		
Стадія III-IV		
Функціональний статус 2-4		
Категорії	Низький	0
		98 (96-100)

ризик

Помірно низький

1

92 (87–95)

Помірно високий

2

Високий

3

}75 (66–82)

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 20 пункту 3 розділу III)

РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

<u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ</u>			
Стадія I-II (за винятком стадії II з обшир- ним мезен- теріальним ура- женням)	Стадія II (з об- ширним мезен- теріальним ура- женням) або Стадія III-IV	Пацієнти з нена- лежною функцією лівого шлуночка (Усі стадії)	Пацієнти >80 років з ко- морбіністю (Усі стадії)
<p>РСНОР (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон)</p> <p>Рola-R-СНР (полатузумаб ведотин-пік, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон) (smPI >1)</p>	<p><u>Бажані схеми</u> РСНОР (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон) (категорія 1)</p> <p>Рola-R-СНР (полатузумаб ведотин-пік, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон) (PI ≥2)</p> <p><u>Інші рекомендовані схеми</u> ЕРОСН з поправкою на дозу (етопозид, преднізолон, вінкристин, циклофосфамід, доксорубіцин) + ритуксимаб</p>	<p><u>Інші рекомендовані схеми</u> (в алфавітному порядку за категоріями) DA-ЕРОСН^g (етопозид, преднізолон, вінкристин, циклофосфамід, доксорубіцин) + ритуксимаб</p> <p>РСДОР (ритуксимаб, циклофосфамід, ліпосомальний доксорубіцин, вінкристин, преднізолон)</p> <p>РСЕОР (ритуксимаб, циклофосфамід, етопозид, вінкристин, преднізолон)</p>	<p>РСДОР R-mini-СНОР RGCVP РСЕРР</p>

		<p>RGCVР (ритуксимаб, гемцитабін, циклофосфамід, вінкристин, преднізолон)</p> <p>RCEPP (ритуксимаб, циклофосфамід, етопозид, преднізолон, прокарбазин)</p>	
--	--	--	--

СПІЛЬНІ ПРОЯВИ З УРАЖЕННЯМ ЦНС

Паренхіматозні: системні високі дози метотрексату (≥ 3 г/м² або більше в рамках циклу RCHOP, який підтримується факторами росту). Для інтеграції високих доз метотрексату з RCHOP використовувалися різні схеми (напочатку або в середині циклу або на 15-й день 21-денного циклу).

Лептоменінгеальні: IT метотрексат/цитарабін. Системні високі дози метотрексату (3–3,5 г/м²) можна призначати у поєднанні з RCHOP або консолідаційною терапією після RCHOP + IT метотрексат/цитарабін.

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 12 пункту 3 розділу III)

РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

<u>ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ</u>	
для кандидатів для високодозової хвміотерапії (ВДХТ)+ АТСПК	для не кандидатів для ВДХТ+АТ-СПК
<p><u>Бажані схеми</u> (в алфавітному порядку)</p> <p>DHA (дексаметазон, цитарабін) + платина (карбоплатин, цисплатин або оксаліплатин) ± ритуксимаб</p> <p>GDP (гемцитабін, дексаметазон, цисплатин) ± ритуксимаб або (гемцитабін, дексаметазон, карбоплатин) ± ритуксимаб</p> <p>ІТТ (іфосфамід, карбоплатин, етопозид) ± ритуксимаб</p> <p><u>Інші рекомендовані схеми</u> (в алфавітному порядку)</p> <p>ESHAP (этопозид, метилпреднізолон, цитарабін, цисплатин) ± ритуксимаб</p> <p>GemOx (гемцитабін, оксаліплатин) ± ритуксимаб</p> <p>MINE (іфосфамід, мітоксантрон, етопозид) ± ритуксимаб</p>	<p><u>Бажані схеми</u></p> <p>Полатузумаб ведотин-пік ± бендамустин ± ритуксимаб</p> <p><u>Інші рекомендовані схеми</u> (в алфавітному порядку)</p> <p>СЕОР (циклофосфамід, етопозид, вінкрисин, преднізолон) ± ритуксимаб</p> <p>DA-EPOCH ± ритуксимаб</p> <p>GDP ± ритуксимаб або (гемцитабін, дексаметазон, карбоплатин) ± ритуксимаб</p> <p>GemOx ± ритуксимаб</p> <p>Ритуксимаб</p> <p><u>Корисно за певних обставин</u></p> <p>Брентукимаб ведотин при CD30+ захворюванняхⁿ</p> <p>Ібрутиніб (В-клітиноподібна незародкового центру [GCB] ДВВКЛ)</p> <p>Леналідомід ± ритуксимаб (не-GCB ДВВКЛ)</p>

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 12 пункту 3 розділу III)

Методика проведення та опису комп'ютерної томографії при злоякісних лімфомах

Найважливішу роль при первинній діагностиці та оцінці ефективності лікування хворих на злоякісну лімфому (ЗЛ) має КТ, яка дозволяє встановити локалізацію уражених л/в та наявність ураження органів, точно визначити розміри вогнищ ураження. КТ-обстеженню підлягають шия, ОГП, ОЧП та малого тазу з в/венним болюсним введенням контрастної речовини з метою визначення двох діаметрів (найбільшого та перпендикулярного до нього) максимум 6 домінуючих та 4 не домінуючих л/в та розмірів вогнищ уражень, а також оцінювальних вогнищ (плеврит, перикардит, асцит, ураження кісток, проростання стінок органів, плеври, перикарду і т.д.), розмірів селезінки, печінки. Рекомендована доза контрастної речовини – 1,0-1,5 мл/кг.

При описанні КТ-знімків хворих на ЗЛ обов'язкове визначення домінуючих, не домінуючих та оцінювальних вогнищ.

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

Інші розміри відносяться до не домінуючих.

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

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

Серед л/в межистіння слід виділяти наступні групи:

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

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

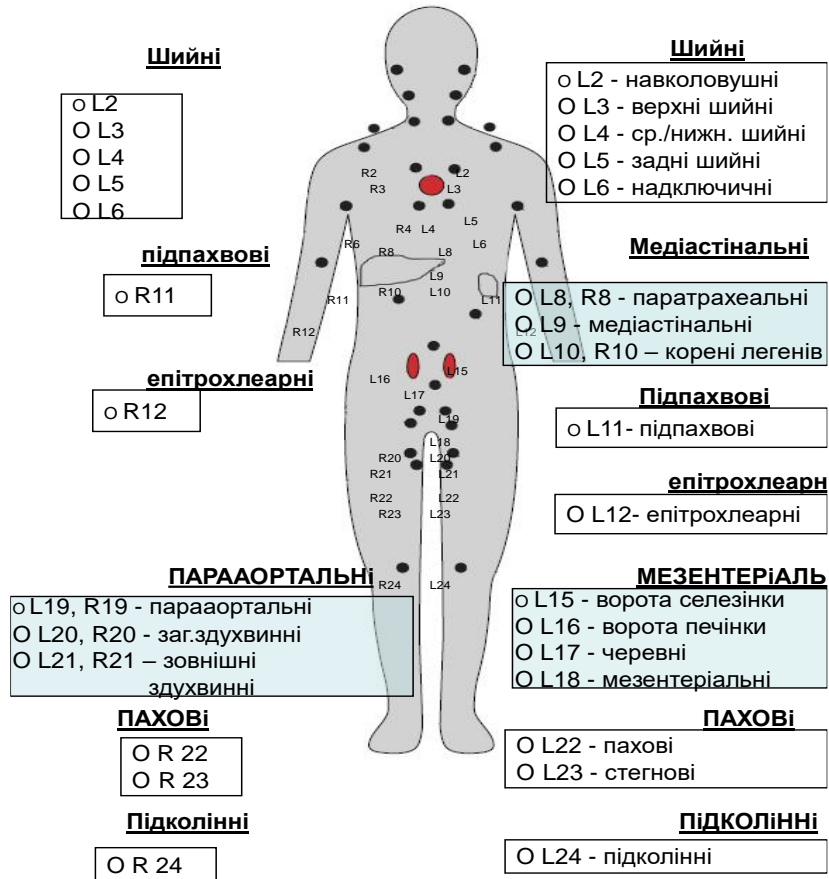
КТ в однакових режимах і обсягах та, бажано, одним дослідником. Стандартизоване визачення л/в наведено на малюнку.

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

Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 12 пункту 3 розділу III)

Практична схема опису лімфовузлів за даними КТ

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



Додаток 8
до Стандартів медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 13 пункту 3 розділу III)

Методика оцінки ефективності лікування хворих на ДВВКЛ

(за критеріями CHESON 1999, CHESON 2007, класифікація Лугано).

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 непідтверджена (ПВн)

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

розмір резидуальних лімфовузлів більше, ніж 1,5 см по максимальному діаметру або зменшення більше, ніж на 75 %;

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: >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 ПЕТроперитонеальної зони;

відсутність збільшення в розмірах інших лімфатичних лімфовузлів, печінки або селезінки.

зменшення в розмірах вогнищ в селезінці або печінці, принаймні, на 50 %;

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);

відсутність ураження нових ділянок.

Стабілізація захворювання (СЗ):

не отримано повної або часткової відповіді;

відсутні ознаки прогресування захворювання.

Прогресія захворювання:

>50 % збільшення в діаметрі хоча б одного лімфатичного лімфовузла;

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:

якщо не було перед початком лікування ПЕТ- або ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування резидуальна маса може бути будь-яких розмірів при ПЕТ-негативному дослідженні;

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 палпаторно 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 доміантних вогнищ за 2-ма перпендикулярними діаметрами; за можливості обирати вогнища з різних областей тіла та включати медіастинальні і ПЕТроперитонеальні 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:

якщо не проводився перед лікуванням ПЕТ або не було ФДГ- позитивних вогнищ – після лікування ПЕТ може бути позитивним мінімум в 1-му вогнищі ураження;

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

Стабілізація захворювання(СЗ)

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

Пацієнтам, яким ПЕТ на початку не проводилося, або ліфома 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, СЗ)

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.

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

ПЕТ-позитивні вогнища, які були позитивні перед лікуванням.

Виявлення ПЕТ позитивних вогнищ, які на 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.

Критерії оцінки відповіді на лікування у пацієнтів із злоякісними лімфомами згідно з рекомендаціями Лугано, 2014

Оцінка відповіді на лікування за даними КТ

Непрогресуюче захворювання

Повна відповідь:

лімфатичні вузли зменшились до $\leq 1,5$ см у найдовшому поперечному діаметрі (LDI) ураження;

повне зникнення рентгенологічних ознак захворювання.

Часткова відповідь:

$\geq 50\%$ зменшення суми добутку перпендикулярних діаметрів (PPD) шести таргетних лімфатичних вузлів або екстранодальних уражень.

Стабілізація захворювання:

зменшення на $< 50\%$ порівняно з вихідним рівнем PPD шести домінуючих, вимірюваних вузлів і екстранодальних зон ураження;

відсутні критерії прогресування захворювання.

Прогресування захворювання:

1) поява нових лімфатичних вузлів або збільшення розмірів лімфатичних вузлів; окремий лімфатичний вузол має мати один з параметрів:

найдовший поперечний діаметр (LDi) $> 1,5$ см;

збільшення PPD на $\geq 50\%$ від мінімальних показників;

найдовший поперечний діаметр (LDi) або найкоротша вісь, перпендикулярна до LDi (SDi), збільшуються від мінімальних показників; збільшення LDi або SDi від мінімальних показників має бути $> 0,5$ см для зон уражень розмірами ≤ 2 см і $> 1,0$ см для зон уражень розмірами > 2 см;

2) збільшення об'єму селезінки:

якщо попередньо була спленомегалія: збільшення крані каудального розміру на $>50\%$ від попередніх розмірів (порівняно з базовим рівнем); наприклад, довжина селезінки збільшується з 15 см (на 2 см більше від розмірів початкової спленомегалії 13 см) до >16 см (>3 см вище вихідних значень);

якщо попередньо не було спленомегалії: збільшення краніокаудального розміру щонайменше на 2 см;

поява спленомегалії;

- 3) поява нових або великих невимірюваних уражень;
- 4) поява повторно уражень, які раніше визначались але їх розміри нормалізувались;
- 5) поява нового екстранодального ураження розмірами >1 см по будь-якій осі (нові ураження <1 см по будь-якій осі також включаються, якщо вони «однозначно пов'язані» з лімфомою);
- 6) новий вузол $>1,5$ см по будь-якій осі.

Оцінка за 5-ти бальною шкалою Довіль

1 - Немає поглинання

2 – Поглинання \leq середостіння

3 – Поглинання $>$ середостіння, але \leq печінки

4 - Помірно підвищене поглинання порівняно з печінкою

5 - Помітно підвищене поглинання порівняно з печінкою та/або поява нових вогнищ

X - Нові області поглинання, навряд чи пов'язані з лімфомою

Критерії метаболічної відповіді з використанням шкали Довіль (адаптовано з класифікації Лугано).

Категорії відповіді : Відповідь на основі даних ФДГ-ПЕТ/КТ

Повна метаболічна відповідь: Оцінки за п'ятибальною шкалою Довіль 1, 2 і 3 накопичення РФП у лімфатичних вузлах або екстранодальних ділянках із залишковою масою або без неї

Часткова метаболічна відповідь: Оцінка 4 або 5 за шкалою Довіль , з візуально зниженим поглинанням порівняно з вихідним рівнем і залишковою масою(ами) будь-якого розміру

- При проміжній оцінці ці результати можуть свідчити про відповідь на лікування; по завершенню лікування такі результати вказують на залишкову метаболічно активну пухлинну масу

- Кістковий мозок: поглинання у кістковому мозку $>$ ніж нормальне поглинання у кістковому мозку, але нижче порівняно з вихідним рівнем (допускаються дифузні зміни від дії ХТ)

Відсутність метаболічної відповіді: Оцінка за Довіль 4 або 5 без суттєвих змін у поглинанні порівняно з початковим рівнем (на проміжному або або фінальному ПКТ КТ)

Прогресуюче метаболічне захворювання 4 або 5 балів за Довіль зі збільшенням поглинання порівняно з початковим рівнем та/або поява нових FDG-авідними вогнищами, що відповідають лімфомі (на проміжному або або фінальному ПЕТ КТ)

Додаток 9
до Стандартів медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 9 пункту 3 розділу III)

**Профілактика рецидиву з залученням центральної нервової системи
(ЦНС)**

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

Додаткові показання для профілактики ЦНС незалежно від оцінки ризику ЦНС:

лімфома яєчка;
HGBL з транслокаціями МУС та BCL2 та/або BCL6 HGBL, NOS;
первинна ДВВКЛ шкіри з локалізацією на нижніх кінцівках;
стадія ІЕ ДВВКЛ молочної залози;
залучення нирок чи надниркових залоз.

Варіанти профілактики рецидиву ЦНС:

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

Додаток 10
до Стандартів медичної допомоги
«Дифузна В-великоклітинна
лімфома»
(підпункт 7 пункту 3 розділу III)

Схеми медикаментозного лікування хворих на ДВВКЛ

Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів	
DHAP	Дексаметазон 40 мг п.о. – в день 1-4 Цисплатин 100 мг/м ² - в день 1 Цитарабін 2 г/м ² – в день 2 + Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
GDP	Гемцитабін 1000 мг/м ² – в день 1, 8 Цисплатин 75 мг/м ² – в день 1 Дексаметазон 40 мг п.о. – в день 1-4 + Ритуксимаб 375 мг/м ² - в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
ITT (ICE?)	Іфосфамід 5000 мг/м ² + Месна 5000 мг/м ² – в день 2 Карбоплатин (GFRd+25) x AUC 5 (макс. 800 мг) – в день 2 Етопозид 100 мг/м ² – в день 1,2,3 +Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1. Проводиться кожні 3 тижні.
ESHAP	Етопозид 40 мг/м ² /день – в день 1,2,3,4 Цисплатин 25 мг/м ² /день – в день 1,2,3,4 Цитарабін 2000 мг/м ² – в день 5 Метилпреднізолон 500 мг – в день 1,2,3,4,5 +Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1. Проводиться кожні 21-28 днів (залежно від відновлення гематологічних показників).
GemOx	Гемцитабін 1000 мг/м ² – в день 1 Оксаліплатин 100 мг/м ² – в день 1 +Ритуксимаб 375 мг/м ² Проводиться кожні 14 днів. (рекомендовано продовжити до 21 днів, засновуючись на токсичності)
MINE	Іфосфамід 4 г/м ² Мітоксантрон 8 мг/м ² – в день 1 Етопозид 65 мг/м ² /день – в день 1,2,3 Ifosfamide 4 g/m ² was divided over 3 days and administered IV over a 1 hour period. Mitoxantrone 8 mg/m ² was administered as a short IV infusion on day 1. Etoposide (65 mg/m ² /day) was infused over 1 hour on days 1 to 3
CEOP	Циклофосфамід 750 мг/м ² – в день 1 Етопозид 150 мг/м ² – в день 1 100 мг/м ² – в день 2,3 Вінкрестин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) – в день 1 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1,2,3,4,5 +Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
R-CHOP	Доксорубіцин 50 мг/м ² – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) – в день 1

	<p>Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м² п.о. – в день 1-5 +Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.</p>
DA-EPOCH	<p>Етопозид 50 мг/м² – в день 1-4 Доксорубіцин 10 мг/м² – в день 1-4 Вінкрестин 0,4 мг/м²/день – в день 1-4 Преднізолон 60 мг/м² п.о. – в день 1-5 Циклофосфамід 750 мг/м²/день – в день 5 +Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Хіміопрепарати в схемі R-DA-EPOCH вводяться в наступному режимі: ритуксимаб 375 мг/м² в/венно в 1-й день, пролонгована (1-4 добу) інфузія доксорубіцину 10 мг/м² на добу, вінкрестину 0,4 мг/м² на добу, етопозиду 50 мг/м² на добу, а також циклофосфаміду 750 мг/м² в/венно на 5 добу, і перорального прийому преднізолону 60 мг/м² 1-5 дні. Регулювання доз доксорубіцину, етопозиду і циклофосфаміду - фундаментальна складова курсу R-da-EPOCH: при відсутності вираженої токсичності при проведенні попереднього курсу ПХТ дози хіміопрепаратів збільшують на 20 %, при токсичності 3-4 ступеня дози зменшують на 20 %. Починаючи з 6 дня курсу показано обов'язкове введення Г-КСФ. Кожен наступний курс починають на 21 день при достатніх показниках гемограми (рівень нейтрофілів $\geq 1 \times 10^9$ /л, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9$ /л).</p>
RCDOP	<p>Ліпосомальний доксорубіцин 30 мг/м² – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) – в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м² п.о. – в день 1-5 +Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.</p>
RCEOP	<p>Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Етопозид 150 мг/м² – в день 1 100 мг/м² п.о. – в день 2, 3 Вінкрестин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) – в день 1 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.</p>
RGCVP	<p>1 курс: Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) – в день 1 Гемцитабін 750 мг/м² – в день 1, 8 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1</p> <p>2 курс: Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) – в день 1 Гемцитабін 875 мг/м² – в день 1, 8 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м² – в день 1</p> <p>3 і подальші курси: Циклофосфамід 750 мг/м² – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) – в день 1</p>

	Гемцитабін 1000 мг/м ² – в день 1, 8 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
RCEPP	Циклофосфамід 600 мг/м ² – в день 1, 8 Етопозид 70 мг/м ² – в день 1, 2, 3 Прокарбазин 60 мг/м ² – в день 1-10 Преднізолон 60 мг/м ² п.о. – в день 1-10 +- Блеоміцин 15 Од/м ² – в день 1, 15 +-Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Проводиться кожні 28 днів. Ескалація на подальших курсах дози циклофосфаміду на 50 мг/м ² та етопозиду на 15 мг/м ² розглядається для пацієнтів без значної нейтропенії.
R-mini-CHOP	Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Доксорубіцин 25 мг/м ² – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м ² (макс. 1 мг) – в день 1 Циклофосфамід 400 мг/м ² – в день 1 Преднізолон 40 мг/м ² п.о. – в день 1-5 Проводиться кожен 21 день.
Pola-R-CHP	Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 1 Доксорубіцин 50 мг/м ² – в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м ² – в день 1 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1-5 Филграстим 5 мкг/кг з 2 дня, до відновлення нейтропенії Проводиться кожні 3 тижні.
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб	1 курс: Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 2 Бендамустин 90 мг/м ² – в день 2, 3 2 і подальші курси: Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1 Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 1 Бендамустин 90 мг/м ² – в день 1, 2 Проводиться кожні 3 тижні.
Ритуксимаб	1 курс: Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1, 8, 15, 22
Брентуксимаб ведотин	Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.
Ібрутиніб	Ібрутиніб 560 мг п.о. – щоденно. Проводиться кожні 28 днів.
Леналідомід + ритуксимаб	1 курс: Ритуксимаб 375 мг/м ² – в день 1, 8, 15, 22 Леналідомід 20 мг – в день 1-21 2 і подальші курси: Леналідомід 20 мг – в день 1-21 Проводиться кожні 28 днів.