

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
_____ № _____

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ ТА
СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ

Вступ

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої «Хронічний лімфоїдний лейкоз» (УКПМД) за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини створено відповідно до методики, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313. УКПМД «Хронічний лімфоїдний лейкоз» вперше розроблений у 2014 році, переглянутий у 2016 році, і дана версія є оновленим документом на основі сучасних даних доказової медицини з метою покращення результатів надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним лімфоїдним лейкозом.

УКПМД розроблений на основі клінічної настанови «Хронічний лейкоцитарний лейкоз», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в настанові Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020, окремі положення – з настанови NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2022 – June 3, 2022. Ознайомитися з текстом клінічної настанови «Хронічний лейкоцитарний лейкоз» можна за посиланням https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з хронічною лімфоїдною лейкемією, підходи щодо діагностики та лікування визначено з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я України. УКПМД розроблений мультидисциплінарною робочою групою, до якої увійшли представники різних медичних спеціальностей: гематологи, онкологи, хірурги-онкологи, радіологи, лікарі з променевої терапії, лікарі-патологоанатоми, лікарі загальної практики-сімейної медицини.

Перелік скорочень та визначень, що застосовані в протоколі

АЛТ	- аланінамінотрансфераза
АСТ	- аспартатамінотрансфераза
АІГА	- аутоімунна гемолітична анемія
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
Спеціальні структурні підрозділи	- в даному протоколі – заклади охорони здоров'я або підрозділи закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом
Г-КСФ	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ЕКГ	- електрокардіографія
ЗОЗ	- заклад охорони здоров'я
ІБТК	- інгібітори брутонтрозинкінази
ІТП	- аутоімунна тромбоцитопенія
кг	- кілограм
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛДГ	- лактатдегідрогеназа
мг	- міліграм
мл	- мілілітр
м ²	- квадратний метр
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ОГК	- органи грудної клітки
ОМТ	- органи малого тазу
ОЧП	- органи черевної порожнини
ПВ	- повна відповідь
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ППКЛ	- період подвоєння кількості лімфоцитів
ПХТ	- поліхіміотерапія
РВД	- разова вогнищева доза
СВД	- сумарна вогнищева доза
СЗ	- стабілізація захворювання
Спеціальне протипухлинне лікування, (спеціальне 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
УЗД	- ультразвукова діагностика
ХЛЛ	- хронічний лімфоїдний лейкоз
ХТ/ХІТ	- хіміотерапія/хіміоімунотерапія
ЦНС	- центральна нервова система
ЧВ	- часткова відповідь
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів

ECOG

- стан пацієнта за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Хронічний лімфоїдний лейкоз

1.2. Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: C91.1

1.3. Протокол призначений для: лікарів загальної практики - сімейних лікарів, лікарів: гематологів, онкологів, хірургів-онкологів, радіологів, лікарів з променевої терапії та інших медичних працівників, які надають медичну допомогу хворим на хронічний лімфоїдний лейкоз.

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

1.5. Дата складання протоколу: 2022 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу: 2027 рік.

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

Крячок Ірина завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії
Анатоліївна гемобластозів Національного інституту раку, заступник
голови робочої групи з клінічних питань;

Каднікова завідувач відділення онкогематології з сектором
Тетяна ад'ювантних методів лікування Національного інституту
Вікторівна раку;

Карнабеда доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного
Оксана медичного університету імені О.О. Богомольця;
Андріївна

Качарян Арман державний експерт експертної групи з питань
Володимирович високотехнологічної медичної допомоги Директорату
високотехнологічної медичної допомоги та інновацій
Міністерства охорони здоров'я України;

Кметюк Ярослав керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної
Володимирович лікарні «Феофанія» Державного Управління справами
(за згодою);

Кучкова Ольга завідувач гематологічного відділення комунального
Юріївна некомерційного підприємства «Обласний центр онкології»
(за згодою);

Любарець провідний науковий співробітник відділення радіаційної
Тетяна онкогематології та трансплантації стовбурових клітин
Федорівна державної установи «Національний науковий центр
радіаційної медицини Національної академії медичних наук
України» (за згодою);

Матюшенко Інна Юріївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Перехрестенко Тетяна Петрівна	професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою);
Рудакова Лариса Іванівна	керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою);
Селезньов Олексій Олександрович	провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

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

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного веб-сайту Міністерства охорони здоров'я (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Рецензенти

Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділенням радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин відділу гематології та трансплантації ІКР ННЦРМ НАМН України, д.м.н., професор;
Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, д.м.н., професор.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Захворюваність на хронічний лімфоїдний лейкоз (ХЛЛ) за різними оцінками складає від 2,5 до 4,5 на 100 тис. населення на рік у осіб віком до 60 років. Після 60 років – до 20 на 100 тис. населення на рік. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році в Україні зареєстровано 1045 нових підтверджених випадків ХЛЛ (582 у чоловіків, 463 у жінок). Показник захворюваності на ХЛЛ склав 2,71 випадків на 100 тис. населення. На початок 2020 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 10169 пацієнтів.

II. Загальна частина

Діагноз Хронічний лімфоїдний лейкоз (хронічна лімфоїдна /лейкоцитарна лейкемія) встановлюється на основі морфологічного дослідження лімфоцитів периферичної крові, наявності циркулюючих клональних В-клітин у кількості більше $5 \times 10^9/\text{л}$, що зберігається протягом більше 2 місяців, та імунофенотипування клітин периферичної крові в закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування (далі – спеціальні структурні підрозділи). У випадках прогресування захворювання, коли відсутні показання для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення, а також симптоматичного лікування згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Лікарі загальної практики - сімейні лікарі відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення ХЛЛ, сприянні виконанню рекомендацій фахівців під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги. Суттєву допомогу в їх роботі надають фельдшери та медсестри.

III. Основна частина

3.1. Первинна медична допомога

Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ХЛЛ. Водночас, є дані щодо факторів ризику розвитку ХЛЛ, які пов'язані з віком (більшість випадків ХЛЛ діагностується у людей старше 60 років) та наявністю хвороби в сімейному анамнезі.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Всіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики - сімейного лікаря, скеровувати на профілактичний огляд щодо онкологічної та гематологічної патології 1 раз на рік.

Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти зі збільшеними лімфатичними вузлами та/або лейкоцитозом з лімфоцитозом мають бути направлені до фахівця – онколога, гематолога після виключення інфекційного процесу впродовж 10 днів.

Обґрунтування

Діагноз ХЛЛ встановлюється у спеціальних структурних підрозділах на підставі імунофенотипування клітин периферичної крові, може бути уточнений шляхом проведення цитологічного дослідження кісткового мозку, гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лейкоцитоз з лімфоцитозом, лімфаденопатія є патогномонічними симптомами при ХЛЛ. Діагноз ХЛЛ за відсутності специфічних клінічних проявів може бути запідозрений на підставі оцінки гематологічних показників (загального гемоглобіну, кількості еритроцитів, кількості лейкоцитів, складу їх формули, кількості тромбоцитів та ШОЕ) за результатами загального клінічного аналізу периферичної крові, проведеного з будь-якого приводу.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання, які потрібно виключити перед направленням пацієнта з підозрою на ХЛЛ до гематолога.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV пункт 4.1).

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

Виключення інфекційного характеру процесу.

Скерувати пацієнта зі стійкими змінами показників периферичної крові, зі збільшеними лімфатичними вузлами, якщо відсутня позитивна динаміка, впродовж 10 днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта.

Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХЛЛ здійснюється виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Обґрунтування

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій та збільшенню тривалості життя пацієнтів з ХЛЛ.

Необхідні дії

Обов'язкові:

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

Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій гематолога щодо загального плану лікування та спостереження, хіміо- та імунотерапії та інших фахівців, зокрема хірурга-онколога (щодо оперативних втручань), лікаря з променевої терапії (щодо

променевої терапії), онколога (у разі переведення хворого на паліативну та симптоматичну терапію) та інших фахівців та надавати інформацію на основі даних пам'ятки для пацієнта (додаток 1).

Подальше спостереження

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики - сімейного лікаря, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців, в тому числі виконання плану спостереження.

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

Пацієнти без показань до лікування повинні проходити обов'язкове планове обстеження; при виникненні станів, що свідчать про прогресію захворювання мають бути скеровані до закладів, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Обґрунтування

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

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування ХЛЛ пацієнт потребує постійного нагляду гематолога або лікаря загальної практики - сімейного лікаря, згідно рекомендацій гематолога.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану спостереження (див. розділ III, пункт 3.3).

Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

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.

Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Здійснювати збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV, пункт 4.1) та сприяти виконанню плану спостереження (див. розділ III, пункт 3.3) за призначенням лікаря, який надає спеціальну допомогу.

Бажані:

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на злоякісні новоутворення, під час курсів підвищення кваліфікації на базі закладів спеціалізованої допомоги, розробленими на основі рекомендацій психологів.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ХЛЛ до спеціального структурного підрозділу:

Загальний клінічний аналіз крові з формулою лейкоцитів;

Біохімічний аналіз крові;

Висновок рентгенолога, рентгенівські знімки органів грудної клітки в 2 проекціях додаються обов'язково;

Висновок УЗД дослідження лімфоїдних зон.

3.2. Спеціалізована неонкологічна медична допомога

Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на ХЛЛ впродовж 10 днів скеровується до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта.

Обґрунтування

Діагноз ХЛЛ встановлюється у спеціальному структурному підрозділі на підставі імунофенотипування клітин периферичної крові, також може бути уточнений шляхом проведення цитологічного дослідження кісткового мозку, гістологічного дослідження матеріалу морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лейкоцитоз з лімфоцитозом, лімфаденопатія є патогномонічними симптомами при ХЛЛ.

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

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV, пункт 4.1).

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

Лабораторне дослідження крові: розгорнутий загальний аналіз крові; біохімічний аналіз крові: ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози; обстеження на сифіліс, вірусні гепатити, ВІЛ.

Інструментальні дослідження: ЕКГ; рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях; УЗД лімфатичних вузлів шиї, аксиллярних, пахвинних, черевної порожнини (печінки, селезінки), малого таза; ендоскопія за наявності симптомів

ураження шлунково-кишкового тракту.

Консультація інфекціоніста та інших фахівців за показаннями.

При формуванні за результатами обстеження підозри на ХЛЛ (виключення інфекційного характеру процесу, відсутність позитивної динаміки та наявність В-симптомів) – скерувати пацієнта впродовж 10 днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта.

Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХЛЛ здійснюється виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Обґрунтування

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій та збільшенню тривалості життя пацієнтів з ХЛЛ.

Необхідні дії

Обов'язкові:

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

При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним рекомендацій лікаря-спеціаліста, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

Подальше спостереження

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у гематолога, онколога, які ведуть необхідну медичну документацію та сприяють виконанню пацієнтом всіх рекомендацій фахівців.

Пацієнту після спеціального лікування під час подальшого 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 спеціалізовану медичну допомогу, паліативна медична допомога, психотерапевтична допомога.

Обґрунтування

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

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

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує рівень загального виживання, тому після проведеного спеціального лікування ХЛЛ пацієнт потребує постійного нагляду гематолога або районного онколога, лікаря загальної практики - сімейного лікаря, згідно з рекомендаціями гематолога.

Необхідні дії**Обов'язкові:**

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

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

Бажані:

При зверненні лікаря загальної практики - сімейного лікаря 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 ХЛЛ до спеціального структурного підрозділу:

Загальний клінічний аналіз крові з формулою лейкоцитів;

Біохімічний аналіз крові;

Висновок рентгенолога, рентгенівські знімки органів грудної клітки в 2 проекціях додаються обов'язково;

Висновок УЗД дослідження лімфоїдних зон.

3.3. Спеціалізована медична допомога (спеціальні структурні підрозділи)

Діагностика**Положення протоколу**

Діагностика ХЛЛ полягає у підтвердженні за допомогою імунофенотипування периферичної крові; біопсія лімфатичних вузлів та/або кісткового мозку виконується у разі недостатніх даних для встановлення діагнозу ХЛЛ після імунофенотипування периферичної крові.

Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії, встановлення стадії за системами Raita Binet (див. розділ IV, пункт 4.1), та визначення активності захворювання (симптоматичне, асимптоматичне).

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань та показань до застосування спеціального лікування, а також визначити прогностичні фактори з метою визначення групи ризику (див. розділ IV, пункт 4.1).

Обґрунтування

Пацієнти можуть звернутися з лімфаденопатією, системними симптомами, такими як втома, нічна пітливість та втрата ваги, або симптомами анемії або інфекції. Однак у більшості пацієнтів діагностування є випадковим при

виконанні розгорнутого аналізу крові. Під час проведення клінічної оцінки повинні бути досліджені: сімейний анамнез лімфоїдних злоякісних пухлин, визначення клінічної стадії і встановлення зв'язку В-симптомів і цитопенії з ХЛЛ.

Обстеження кісткового мозку не є суттєвим для діагностики ХЛЛ, але обов'язковим для визначення повноти відповіді. Біопсія лімфатичних вузлів передбачена, коли є діагностична або клінічна невизначеність щодо лімфоматозних трансформацій. КТ не є обов'язковим методом для стадіювання захворювання, а у безсимптомних пацієнтів після лікування не відіграє важливої ролі для моніторингу. Тест на вагітність необхідний для уникнення тератогенного впливу спеціального лікування на плід, якщо хвора на ХЛЛ є фертильного віку.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів (див. розділ IV, пункт 4.1).

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

Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливості подальшого збереження вагітності.

Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG (див. розділ IV, пункт 4.1).

Загальний аналіз крові з визначенням вмісту клітин крові, включно з лейкоцитарною формулою.

Верифікація діагнозу:

Імунофенотипування патологічних лімфоцитів периферичної крові (мінімальна панель для імунофенотипування повинна включати – CD19, CD5, CD23, CD79b, κ, λ, CD20, CD10, CD38, CD200);

Біопсія лімфатичних вузлів та кісткового мозку повинна бути виконана у випадку недостатніх даних для підтвердження діагнозу ХЛЛ після імунофенотипування периферичної крові.

Обов'язкові обстеження пацієнтів на ранніх стадіях, які за критеріями не потребують початку лікування:

Збір анамнезу та фізикальне обстеження включаючи ретельну пальпацію лімфатичних вузлів всіх груп, селезінки та печінки.

Загальний аналіз крові з формулою та порівняння з попередніми показниками.

Вищевказані обстеження повинні проводитися кожні 3 місяці протягом 1 року від встановлення діагнозу, та кожні 3-12 місяців після 1 року, частота обстежень після 1 року залежить від динаміки та пухлинного навантаження.

Обов'язкові обстеження пацієнтів з активним (симптоматичним захворюванням):

Збір анамнезу та фізикальне обстеження включаючи ретельну пальпацію лімфатичних вузлів всіх груп, селезінки та печінки.

Загальний аналіз крові з формулою та порівняння з попередніми показниками.

Біохімічний аналіз крові: ЛДГ, білірубін, сироватковий імуноглобулін, прямий антиглобуліновий тест; для виключення анемії можуть бути проведені інші обстеження; до початку лікування повинен бути оцінений функціональний стан печінки та нирок.

Збір анамнезу та статус інфекційних захворювань таких, як гепатит В (HBV), гепатит С (HCV), цитомегаловірус (CMV), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ); за наявності позитивних результатів, рекомендовано консультація інфекціоніста до початку лікування.

Молекулярно-генетичні обстеження методом FISH для визначення делеції 17 хромосоми [del(17p)].

КТ ший, ОГП, ОЧП, ОМТ за наявності збільшених при фізикальному обстеженні ЛВ, ураженню легень (можуть бути корисними для оцінки пухлинного тягаря та ризику синдрому лізису пухлини, особливо до початку лікування венетоклаксом).

Сироватковий рівень бета-2-мікроглобуліну, що є важливим прогностичним маркером.

Бажані обстеження:

Біопсія кісткового мозку може бути розглянута як базовий критерій оцінки відповіді на терапію.

Додаткові молекулярно-генетичні обстеження методом FISH для виявлення цитогенетичних порушень: del (11q) або трисомію 12 хромосоми.

Секвенування (за доступності) для визначення мутації пухлинного протеїну p53 (TP53).

Визначення мутаційного статусу гена IGVH.

Тестування на гепатит Е для пацієнтів з позитивним результатом на гепатит В.

При підозрі трансформації ХЛЛ:

Хірургічна біопсія вогнища ураження з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків для проведення диференційної діагностики.

Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органу; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.

КТ ший, ОГК, ОЧП, заочеревинного простору, ОМТ з внутрішньовенним введенням контрасту може бути корисним для вибору місця біопсії.

Госпіталізація

Положення протоколу

До спеціального структурного підрозділу пацієнт з встановленим діагнозом ХЛЛ скеровується лікарем загальної практики - сімейним лікарем, онкологом,

гематологом, іншим фахівцем. Також пацієнт може бути госпіталізований для проведення інвазивних діагностичних процедур або стан пацієнта не дозволяє обстежити його амбулаторно.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз ХЛЛ потребує проведення інвазивних діагностичних процедур. При встановленому діагнозі – пацієнт потребує спеціального лікування за відсутності протипоказань.

Необхідні дії

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).

Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування ХЛЛ полягає у застосуванні хіміо-, імуно- та таргетної терапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта та стадії пухлини, іноді – променевої терапії.

Терапія ХЛЛ повинна починатися тільки за наявності показань для лікування (див. розділ IV, пункт 4.2).

Вибір лікування ХЛЛ визначається стадією захворювання, наявністю прогностичних факторів, віком та загальним станом пацієнта, наявності відповіді на попереднє лікування, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта.

Обґрунтування

Вибір першої лінії терапії ХЛЛ ґрунтується в першу чергу на наявності чи відсутності прогностичних факторів (del(17p), мутації TP53, та статусу мутаціїIGHV), віку пацієнта, супутніх захворювань та медикаментозного лікування з приводу інших захворювань.

Доведено, що у групах порівняння пацієнтів зі стабільним перебігом ХЛЛ з низьким ризиком 10-річна виживаність була однаковою як при відстроченому, так і невідкладному лікуванні.

Протипухлинна медикаментозна та променева терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апарату 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 терміну прийому кожного лікарського засобу.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Призначити спостереження / спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування (див. розділ IV, пункт 4.2).

Пацієнти, які мають стадію А та статус «стабільного захворювання» підлягають щорічному спостереженню.

Пацієнти, які мають стадію А та аутоімунну гемолітичну анемію або ідіопатичну тромбоцитопенію повинні отримувати лікування з приводу цих ускладнень, а не протипухлинну терапію.

Пацієнти з аутоімунною цитопенією та ранньою стадією ХЛЛ за системою Rai, Binet, повинні отримувати лікування високими дозами глюкокортикостероїдів. Пацієнти, які не відповіли на терапію глюкокортикостероїдами повинні отримувати лікування ХЛЛ анти-CD20 препаратами в монорежимі або в комбінації з циклофосфамідом та дексаметазоном (використання схеми RB також можливе).

Виявлення маркерів негативного прогнозу, у тому числі del(17p), мутації TP53, при невеликій масі пухлини не є показанням до початку терапії; визначення цих мутацій не рекомендовано проводити пацієнтам, які не потребують лікування.

Під час проведення терапії здійснювати моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

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.

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв: завершення запланованого об'єму терапії; відсутність ускладнень, що потребують лікування в стаціонарі; неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027-1/о).

Надати пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, інформацію про можливі віддалені побічні ефекти лікування (додаток 1), необхідність проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації.

Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Подальше спостереження

Положення протоколу

В зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з ХЛЛ підлягають спостереженню з плановими оглядами в спеціальному структурному підрозділі, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Обґрунтування

Обстеження відповідно плану спостереження сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або іншої пухлини. Пацієнти з ХЛЛ мають перебувати під спостереженням довічно.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

Необхідно надати інформацію та узгодити з пацієнтом план подальшого спостереження.

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

План подальшого спостереження включає:

1. Обстеження, які виконуються безсимптомним пацієнтам до появи ознак прогресування захворювання:

Один раз на 3 місяці впродовж першого року від встановлення діагнозу, та кожні 3-12 місяців в залежності від динаміки та пухлинного навантаження: опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, селезінки; лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ.

Один раз на рік: УЗД ОЧП та заочеревинного простору, ОМТ – за показаннями; рентгенографія ОГК.

2. Обстеження, які виконуються за наявності ознак прогресування захворювання: лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ; УЗД ОЧП та заочеревинного простору, ОМТ – за показаннями; рентгенографія ОГК; КТ та МРТ головного мозку призначається за наявності симптомів ураження ЦНС; ендоскопія призначається за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту.

3. Щорічно здійснювати оцінку стану пацієнта з точки зору вакцинації проти грипу, COVID-19 та надати відповідні рекомендації (не пізніше, ніж за два тижні перед та не раніше, ніж через 6 місяців після хіміотерапії).

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Діагностика та диференційна діагностика

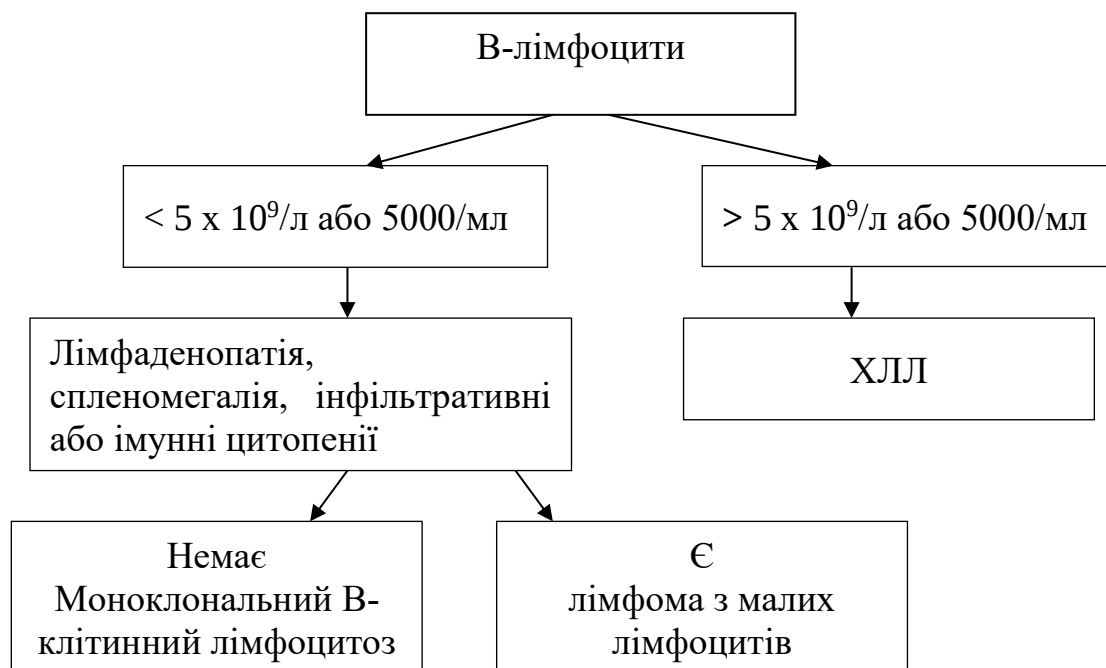
Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога

- Постійний абсолютний лімфоцитоз периферичної крові (кількість лімфоцитів складає більше $5 \times 10^9/\text{л}$), не пов'язаний з визначеними причинами;
- Збільшення лімфатичних вузлів або пухлинне новоутворення без ознак інфекційного процесу;
- Збільшення розмірів селезінки та печінки.

СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):

- Нічне профузне спітніння протягом 1-го місяця без ознак інфекційного процесу;
- Значна втома;
- Температура тіла вище 38^0 C не менше 2-х тижнів без ознак інфекційного процесу;
- Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

Критерії встановлення діагнозу В-ХЛЛ



Системи стадіювання хронічного лімфоїдного лейкозу

Система стадіювання ХЛЛ за Rai (Rai K.R. et al., 1975)

Стадія	Клінічні характеристики
0	Лімфоцитоз у периферичній крові / кістковому мозку ізольовано
I	Лімфоцитоз та лімфаденопатія
II	Лімфоцитоз та гепатомегалія та/або спленомегалія (+/- лімфаденопатія)
III	Лімфоцитоз та анемія (гемоглобін менш ніж 110 г/л) +/- лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія
IV	Лімфоцитоз та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менш ніж 100 Г/л) +/- анемія, лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія

Система стадіювання ХЛЛ за Binet (Binet et al., 1981)

Стадія	Клінічні характеристики
A	Гемоглобін більш ніж 100 г/л, тромбоцити більш ніж 100 Г/л, залучення до процесу менше 3 лімфатичних зон
B	Гемоглобін більш ніж 100 г/л, тромбоцити більш ніж 100 Г/л, залучення до процесу більше або 3 лімфатичних зон
C	Гемоглобін менше ніж 100 г/л, або кількість тромбоцитів менше ніж 100 Г/л, або поєднання цих ознак

В організмі людини виділяють 8 лімфоїдних зон:

1. Шийно-надключична (двостороння) включає привушний, верхньошийний, середньо- або нижньошийний, задньошийний, надключичний лімфоїдні регіони;
2. Аксилярна (двостороння);
3. Ліктюва (двостороння);
4. Медіастинальна (одностороння) включає паратрахеальний, медіастинальний лімфоїдні регіони, лімфатичні вузли кореня легені;
5. Мезентеріальна (одностороння) включає мезентеріальний, портальний, черевний, воріт селезінки лімфоїдні регіони;
6. Парааортальна (одностороння) включає парааортальний, загальний клубовий, зовнішній клубовий лімфоїдні регіони;
7. Пахова (двостороння) включає паховий, стегновий лімфоїдні регіони;
8. Підколінна (двостороння).

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	—

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
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		

4.2. Лікування ХЛЛ та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування ХЛЛ 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.

Загальний план лікування та спостереження, хіміо- та імунотерапії складає гематолог, який залучає для планування оперативних втручань хірурга-онколога, для планування променевої терапії – лікаря з променевої терапії, за необхідності – інших спеціалістів.

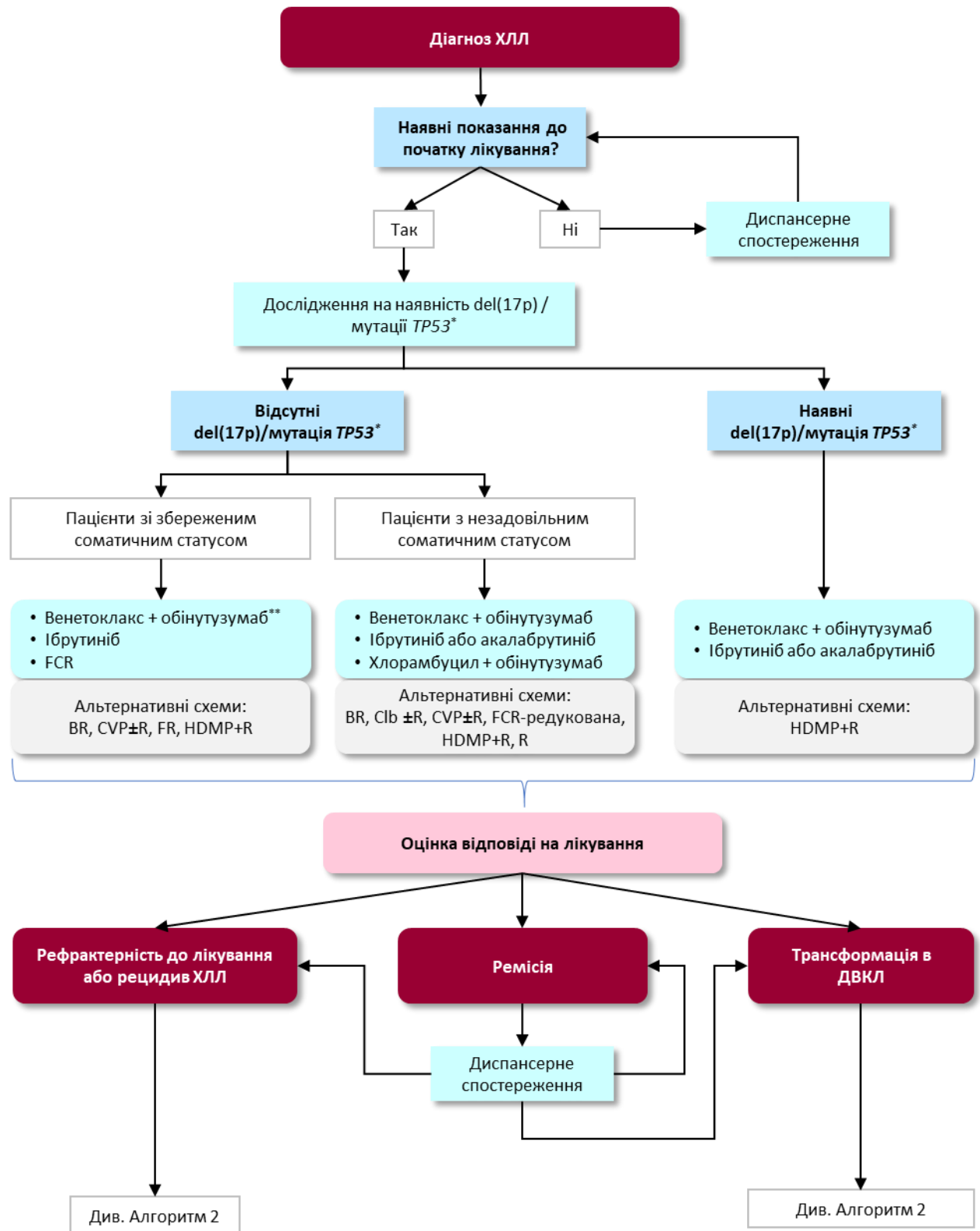
Фактори, що впливають на прогноз та вибір терапії пацієнтів з ХЛЛ

Пов'язані з пацієнтом:	Вік
	Стать
	Загальний стан
	Супутні захворювання, особливо кліренс креатиніну < 60 мл/хв
Пов'язані із захворюванням:	Стадія хвороби

	Ураження кісткового мозку
	Імунодефіцит/аутоімунність
	Лімфоматозна трансформація
	Біомаркери
Пов'язані з лікуванням:	Тип лікування
	Відповідь/токсичність
	Статус МЗХ

Загальний алгоритм лікування ХЛЛ

Алгоритм 1. Лікування вперше виявленого ХЛЛ

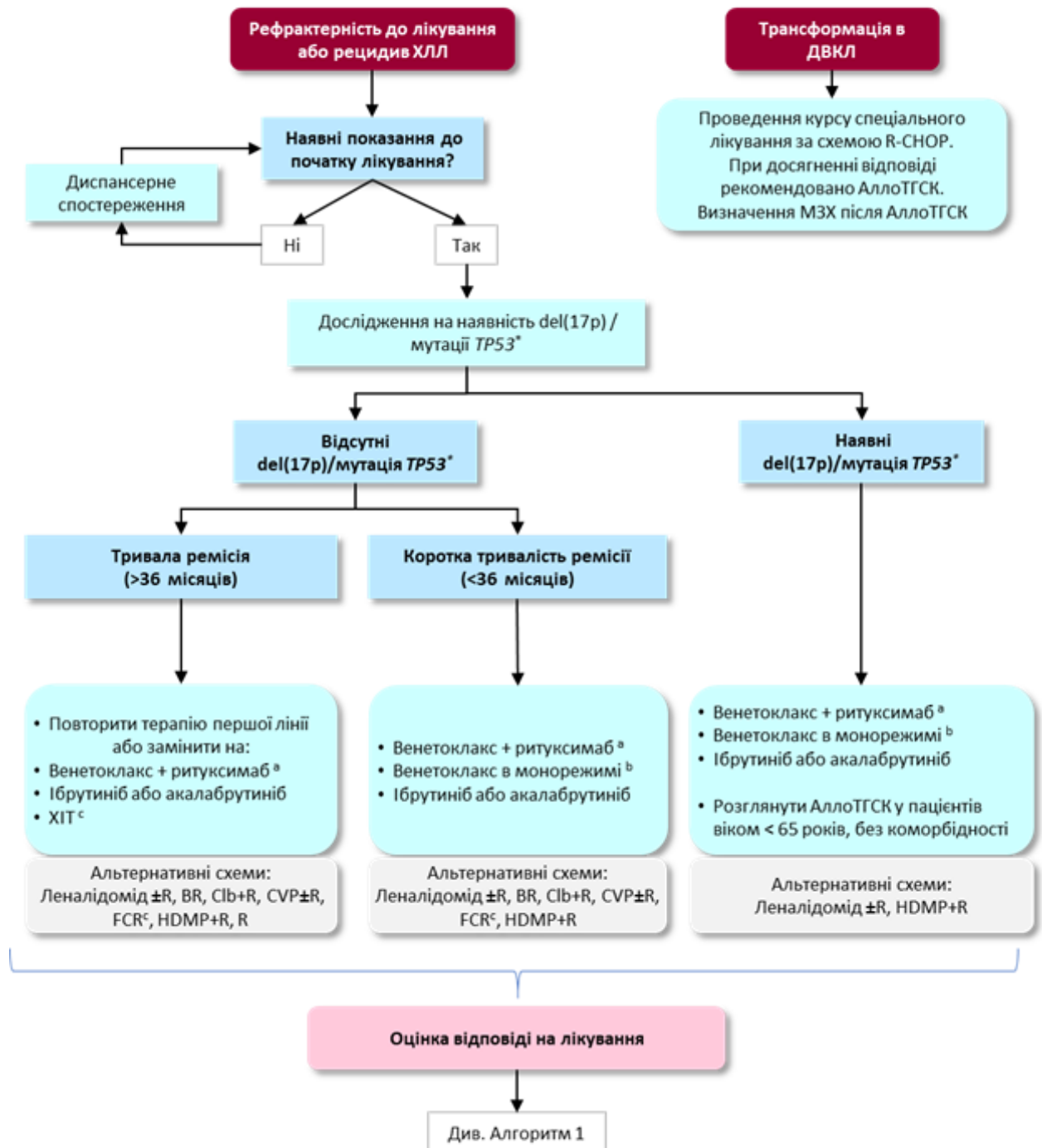


Всі лікарські засоби наведено в алфавітному порядку.

* Секвенування на наявність TP53^{mut} - за доступності

** Відповідно до рекомендацій NCCN v.1.2022 (від 08.09.2021 року)

Алгоритм 2. Лікування ХЛЛ при неефективності попередньої терапії



Всі лікарські засоби наведено в алфавітному порядку.

* Секвенування на наявність TP53^{mut} - за доступності

^a Якщо попередньою схемою був ібрутиніб – рекомендована схема

^b Після ХІТ і BCRi (ібрутинібу, та ін.)

^c Повторення схеми FCR не рекомендовано

Показання до початку спеціального лікування ХЛЛ – наявність одного із зазначених патологічних станів:

(нумерація не відображає важливість симптомів)

Прогресуючий лімфоцитоз: збільшення кількості лімфоцитів $> 50\%$ за 2 міс., період подвоєння кількості лімфоцитів (ППКЛ) менш ніж 6 місяців. Цей показник може бути оцінений за допомогою визначення лінійної регресії абсолютної кількості лімфоцитів, отриманого з інтервалом 2 тижні, на протязі 2-3 місяців. Пацієнтам з вихідним показником $< 30 \text{ Г/л}$ може знадобитися більше часу для визначення ППКЛ. Інші фактори, які можуть викликати лімфоцитоз повинні бути виключені, особливо коли лімфоцитоз це єдиний критерій для початку спеціального лікування.

Анемія ($\text{Гб} < 100 \text{ г/л}$) та/або тромбоцитопенія ($\text{Тр} < 100 \text{ Г/л}$), що обумовлені інфільтрацією кісткового мозку патологічними лімфоцитами. В деяких пацієнтів в котрих тромбоцити $< 100 \text{ Г/л}$, та залишаються стабільними на протязі довгого періоду часу, не потребують негайного початку спеціального лікування.

Симптоми пов'язані з ХЛЛ: лихоманка без ознак інфекційного процесу (температура $\geq 38^\circ\text{C}$ два і більше тижнів без ознак інфекційного процесу); нічні спітніння протягом 1 місяця без ознак інфекційного процесу; ненавмисна втрата ваги $\geq 10\%$ за 6 місяців; значна втомлюваність, виражена слабкість, $\text{ECOG} \geq 2$.

Аутоімунна анемія та/або тромбоцитопенія, яка слабо відповідає на лікування кортикостероїдами.

Масивна ($> 10 \text{ см}$ у найбільшому діаметрі) або прогресуюча лімфаденопатія або симптоматична лімфаденопатія.

Масивна ($> 6 \text{ см}$ нижче лівої реберної дуги) або прогресуюча спленомегалія, або симптоматична спленомегалія.

Протипоказання до спеціального лікування:

Стан за шкалою ECOG 4 бали.

Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної та будь-якої іншої системи важкого ступеня.

Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III-IV ступеня за CTCAE (додаток 2)) до усунення проявів токсичності.

Визначення відповіді після лікування пацієнтів

Оцінка відповіді на терапію здійснюється за критеріями Міжнародного семінару з хронічної лімфоцитарної лейкемії (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL):

Результат лікування	Критерії
Повна відповідь (ПВ)	– відсутність лімфаденопатії (лімфатичні вузли менше $1,5 \text{ см}$) та гепатоспленомегалії (селезінка менше 13 см, печінка нормальних розмірів); – відсутність «загальних симптомів» (втрата маси

Результат лікування	Критерії
	тіла, профузні нічні поти); – нормальні показники крові, а саме: кількість тромбоцитів ≥ 100 Г/л, вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л, нормальна кількість лімфоцитів; – в мієлограмі та трепанобіоптаті кількість лімфоцитів менше 30%, відсутні нодулярні скупчення лімфоцитів.
Часткова відповідь (ЧВ)	– $\geq 50\%$ зниження кількості лімфоцитів периферичної крові; – Будь-які симптоми інтоксикації можуть бути наявні; – $\geq 50\%$ зменшення лімфаденопатії та/або $\geq 50\%$ зменшення розмірів селезінки та/або печінки + один з нижче вказаних критеріїв: – кількість тромбоцитів ≥ 100 Г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); – вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); – у кістковому мозку можуть бути присутні або відсутні клітини ХЛЛ або нодулярні скупчення лімфоцитів.
Прогресування захворювання (ПЗ)	– $\geq 50\%$ збільшення в діаметрі хоча б двох лімфовузлів під час двох останніх оглядів з інтервалом в два тижні. Щонайменше один лімфовузол повинен складати ≥ 2 см в діаметрі; поява нових збільшених лімфовузлів; – $\geq 50\%$ збільшення розмірів печінки та/або селезінки; поява гепато- або спленомегалії, які раніше не визначались; – $\geq 50\%$ підвищення абсолютної кількості циркулюючих лімфоцитів (загальна кількість при цьому повинна бути не менше ніж 5 Г/л); – трансформація в більш агресивні форми захворювання (синдром Ріхтера, пролімфоцитарний лейкоз); – будь-які симптоми інтоксикації можуть бути наявні.
Стабілізація захворювання (СЗ)	Не наступило ні повної ні часткової ремісії і відсутні ознаки прогресування захворювання.

Схеми лікування, які застосовуються для пацієнтів з ХЛЛ

Назва схеми	Склад схеми та особливості застосування
Clb ± R*	Хлорамбуцил у дозі 10/мг/день 7-14 днів Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу <i>*Особи похилого віку, які попередньо не отримували лікування, мають супутні захворювання та яким неможливе проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах</i>
Clb + Обінутузумаб*	Обінутузумаб: 1 цикл: 1000 мг в/венно в 1, 8 та 15 дні 2-6 цикл: 1000 мг в/венно в день 1 Хлорамбуцил перорально в дні 1-й і 15-й в дозі 0,5 мг/кг маси тіла Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29-й день від першого дня попереднього курсу <i>*Особи похилого віку, які попередньо не отримували лікування, мають супутні захворювання та яким неможливе проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах</i>
B ± R*	Бендамустин 90 мг/м ² в/венно 1, 2 дні Ритуксимаб 375 мг/м ² 1 цикл, потім з 2 циклу 500 мг/м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу <i>*Для пацієнтів старше 70 років або пацієнтів молодше 70 років з наявною супутньою патологією</i>
F ± R	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 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FC ± R	Флударабін 25 мг/м ² в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/м ² в/венно – день 1-3 Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FC ± R – редукована*	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно інфузія в день 1 Флударабін 20 мг/м ² в/венно 1-3 дні Циклофосфамід 150 мг/м ² в/венно 1-3 дні Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу <i>*Особи похилого віку, які мають супутні захворювання та яким неможливе проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах</i>

Назва схеми	Склад схеми та особливості застосування
CVP ± R	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Циклофосфамід 300 мг/м ² в/венно 1-5 дні Вінкрестин 1,4 мг/м ² (макс – 2 мг) в/венно 1 день Преднізолон 40 мг/м ² перорально 1-5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу
HDMP ± R	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно в день 1 Метилпреднізолон 1г/м ² в/венно 1-5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
CHOP ± R (при синдромі Ріхтера)	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Циклофосфамід 750 мг/м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/м ² в/венно 1 день Вінкрестин 1,4 мг/м ² (макс – 2 мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/м ² перорально 1-5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
Ібрутиніб	Ібрутиніб 420 мг перорально 1 раз/день щоденно до настання прогресії захворювання або неприйнятної токсичності
Акалабрутиніб	Акалабрутиніб 100 мг перорально 2 рази/день щоденно до настання прогресії захворювання або неприйнятної токсичності
Венетоклакс + Обінутузумаб	12 циклів, кожен цикл триває 28 днів: перші 6 циклів венетоклакс приймають в комбінації з обінутузумабом, а потім 6 циклів приймають тільки венетоклакс. <u>Обінутузумаб</u> : 100 мг в 1-й день 1-го циклу, 900 мг в 1-й або 2-й день 1-го циклу 1; надалі – 1000 мг на 8-й та 15-й день 1-го циклу, а також в 1-й день кожного з наступних 28-денних циклів (всього 6 циклів). <u>Венетоклакс</u> : фаза титрування дози венетоклаксу за 5-тижневою схемою починається на 22-й день 1-го циклу та продовжується до 28-го дня 2-го циклу. Після завершення титрування рекомендована доза венетоклаксу становить 400 мг один раз на добу.

Назва схеми	Склад схеми та особливості застосування
Венетоклакс + Ритуксимаб	Венетоклакс приймають протягом 24 місяців, починаючи з 1-го дня 1-го циклу лікування ритуксимабом. Кожний цикл триває 28 діб. <u>Венетоклакс</u> : фаза титрування дози венетоклаксу за 5-тижневою схемою починається на 1-й день 1-го циклу. Після завершення титрування рекомендована доза венетоклаксу становить 400 мг один раз на добу. <u>Ритуксимаб</u> : вводиться внутрішньовенно у першу добу кожного з 6 циклів терапії із розрахунку по 375 мг/м ² поверхні тіла для першого циклу та 500 мг/м ² поверхні тіла для циклів 2-6.
Венетоклакс	Фаза титрування дози венетоклаксу за 5-тижневою схемою починається на 1-й день 1-го циклу. Після завершення титрування рекомендована доза венетоклаксу становить 400 мг один раз на добу до настання прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Лікування пацієнтів з вперше виявленою хронічною лімфоїдною лейкоемією

Пацієнти перед початком першої лінії спеціального лікування повинні бути дообстежені методом FISH на наявність del(17p) та (бажано) методом секвенування на наявність мутацій генів TP53 та IGHV. Також бажане обстеження методом FISH на del(11q).

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми, що застосовуються
Пацієнти з наявністю del(17p)/мутації TP53*	Венетоклакс + обінутузумаб; Ібрутиніб або акалабрутиніб. <i>Альтернативні схеми</i> : HDMP + R
Пацієнти без del(17p)/мутації TP53 зі збереженим соматичним статусом	Венетоклакс + обінутузумаб; Ібрутиніб або акалабрутиніб; FCR. <i>Альтернативні схеми</i> : CVP ± R, FR, HDMP + R
Пацієнти без del(17p)/мутації TP53 з незадовільним соматичним статусом	Венетоклакс + обінутузумаб; Ібрутиніб або акалабрутиніб; Хлорамбуцил + обінутузумаб. <i>Альтернативні схеми</i> : BR; Clb ± R; CVP ± R; FCR-редукована; HDMP + R; R

Обсяг лікування пацієнтів з вперше виявленим ХЛЛ

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I – IV стадія	<u>При застосуванні схем ХІТ або ХТ:</u> • 6 курсів терапії. • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів терапії. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з правилами лікування рефрактерної форми. <u>При застосуванні ІБТК (ібрутиніб, акалабрутиніб):</u> • Терапія проводиться до настання прогресії захворювання або неприйнятної токсичності. <u>При застосуванні інгібітора BCL2 (венетоклакс) в комбінації з обінутузумабом:</u> • Терапія фіксованої тривалості – 1 рік.

Лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ

Спеціальне лікування повинно розпочинатися тільки за наявності показань до початку лікування!

Пацієнти з рецидивною або рефрактерною формою ХЛЛ повинні бути обстежені методом FISH на наявність del(17p) та (бажано) методом секвенування на наявність мутації гену TP53 до початку терапії.

Пацієнти групи високого ризику – це пацієнти, які мають del(17p), аномалію TP53 та раніше не отримували лікування або мають рецидив, а також ті, хто має рецидив протягом 2-х років, або пацієнти, які не відповідають на терапію аналогами пуринів. Ці групи пацієнтів мають поганий прогноз щодо ефективності застосування ХТ / ХІТ, і для них слід в першу чергу розглянути схеми на основі ІБТК (ібрутиніб або акалабрутиніб) або інгібітора BCL2 (венетоклакс).

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми, що застосовуються для лікування
Пізній рецидив(≥ 3 років), відсутня del(17p)/мутація TP53	Повторити терапію першої лінії або замінити на: ібрутиніб / акалабрутиніб; венетоклакс + ритуксимаб (пріоритетна схема, якщо попередньою схемою був ібрутиніб); ХІТ (але не рекомендовано повторювати FCR). <i>Альтернативні схеми:</i> леналідомід $\pm$ R, BR, Clb + R, CVP $\pm$ R, FCR (якщо не застосовували в першій лінії), HDMP + R, R.

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми, що застосовуються для лікування
Ранній рецидив(<3 років), відсутня del(17p)/мутація TP53	Ібрутиніб / акалабрутиніб; венетоклакс + ритуксимаб (пріоритетна схема, якщо попередньою схемою був ібрутиніб); венетоклакс в монорежимі (після ХІТ або ібрутинібу). <i>Альтернативні схеми:</i> леналідомід ± R, BR, Clb + R, CVP ± R, FCR (якщо не застосовували в першій лінії), HDMP+R.
Наявні del(17p)/мутація TP53, незалежно від тривалості ремісії	Ібрутиніб / акалабрутиніб; венетоклакс + ритуксимаб (пріоритетна схема, якщо попередньою схемою був ібрутиніб); венетоклакс в монорежимі (після ХІТ або ібрутинібу). <i>Альтернативні схеми:</i> леналідомід ± R, HDMP + R. Розглянути АллоТГСК для пацієнтів зі збереженим соматичним статусом.

Обсяг лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I – IV стадія	<u>При застосуванні схем ХІТ або ХТ:</u> • 6 курсів терапії. • Обов'язкова оцінка відповіді після 3 курсів терапії. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з правилами лікування рефрактерної форми. <u>При застосуванні ІБТК (ібрутиніб, акалабрутиніб) або інгібітора BCL2 (венетоклакс) в монотерапії:</u> • Терапія проводиться до настання прогресії захворювання або неприйнятної токсичності. <u>При застосуванні інгібітора BCL2 (венетоклакс) в комбінації з ритуксимабом:</u> • Терапія фіксованої тривалості – 2 роки.

Променева терапія

Розглянути для пацієнтів, для яких медикаментозна терапія неефективна або

протипоказана.

Малі дози променевої терапії (РВД – 2 Гр, по 2 фракції на осередки патологічних лімфатичних вузлів) призначають при симптомах генералізованої / масивної лімфаденопатії.

Більш високі дози (30 Гр з фракціонуванням 2 - 3 ГР) призначають при трансформованих агресивних формах хвороби або пацієнтам з TP53 аномаліями.

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 внутрішніх документів ЗОЗ необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до внутрішніх документів ЗОЗ, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.com.ua/>.

5.1. Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики - сімейні лікарі, медичні сестри.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Спеціалізована медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі: гематолог, онколог, 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. Медичні сестри (фельдшери).

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: Акалабрутиніб, Бендамустин, Венетоклакс, Вінкрестин, Доксорубіцин, Ібрутиніб, Обінутузумаб, Ритуксимаб, Флударабін, Хлорамбуцил, Циклофосфамід.

2. Глюкокортикоїди: Дексаметазон, Метилпреднізолон, Преднізолон.

3. Імуносупресори: Леналідомід, Мікофенолова кислота, Циклоспорин.

4. Колонієстимулюючі фактори: Ленограстим, Пегфілграстим, Філграстим.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Форма 025/о – Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о), затверджена наказом 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», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

Форма 030-6/о – Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма 030-6/о), затверджена наказом 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», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

6.1. Перелік індикаторів

1. Наявність у лікаря загальної практики - сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин.
2. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги маршруту пацієнта з ХЛЛ.
3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
4. Відсоток випадків ХЛЛ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
5. Виживаність пацієнтів з ХЛЛ.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікаря загальної практики - сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік – 90 %

2023 рік та подальший період – 99 %.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями загальної практики - сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної

допомоги), розташованими в районі 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 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 та наводиться у відсотках.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є 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 на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем загальної практики - сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги маршруту пацієнта з ХЛЛ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік – 90%

2023 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються закладами спеціалізованої допомоги, 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: підрахунок шляхом ручної обробки.

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 та наводиться у відсотках.

Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з ХЛЛ. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги хворим на ХЛЛ. Джерелом інформації є КМП, наданий закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХЛЛ.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих хворих, 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 хворого, а також наявність або відсутність повторних загострень захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар загальної практики - сімейний лікар, терапевт (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).

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

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), 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.

Дані надаються лікарями загальної практики - сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі 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 обробки. При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о), затвердженій наказом МОЗ 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» (далі - форма № 025/о) або Реєстраційній карті хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о), затвердженій наказом МОЗ 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» (далі - форма № 030-6/о) – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики - сімейним лікарем терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичної карти амбулаторного хворого (форма № 025/о), Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

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 (амбулаторії сімейної медицини), з ХЛЛ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики - сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з ХЛЛ. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о); Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів лікаря загальної практики - сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з ХЛЛ, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о), вкладний листок № 2 «Щорічний епікриз на диспансерного хворого». Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

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.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Організація (ЗОЗ), який надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

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

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ХЛЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

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

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

Джерелом інформації є:

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

Значення індикатора наводиться у відсотках.

5. Виживаність пацієнтів з ХЛЛ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

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 загально недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності хворих на ХЛЛ наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 23 «Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

Організація (ЗОЗ), який надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

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

Показник відносної виживаності обчислюється 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.

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

Джерелом інформації є:

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

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

Джерелом інформації є:

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

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічний лімфоцитарний лейкоз», 2022.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.01.1996 № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.11.1997 № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських посад, посад фармацевтів, посад фахівців з фармацевтичною освітою (асистентів фармацевтів), посад професіоналів у галузі охорони здоров'я, посад фахівців у галузі охорони здоров'я та посад професіоналів з вищою немедичною освітою у закладах охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12.11.2002 за № 892/7180 (зі змінами).
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2009 № 954 «Про затвердження Примірною табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.2012 № 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 28.04.2012 за № 661/20974 (зі змінами).
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).
8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.10.2013 № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16.01.2014 за № 77/24854.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.07.2014 № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13.08.2014 за № 959/25736.

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2022 № 1011 «Про затвердження чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

**Генеральний директор Директорату
медичних послуг**

Олександра МАШКЕВИЧ

Додаток 1
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної та
спеціалізованої медичної допомоги
«Хронічний лімфоїдний лейкоз»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ ХРОНІЧНИМ ЛІМФОЇДНИМ ЛЕЙКОЗОМ

Діагноз Хронічний лімфоїдний лейкоз встановлюється на підставі результатів імунофенотипування клітин периферичної крові, дослідження кісткового мозку, біопсії лімфатичного вузла. За даними цитогенетичних та молекулярно-генетичних 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 виникло відчуття переповнення шлунку, їжте помалу протягом всього дня.

2. Намагайтеся їсти тільки м'яку їжу, бажано кімнатної температури.

3. Надавайте перевагу термічно обробленим їжі.

4. Уникайте солодкої, жирної, гострої або дуже солоної їжі.

5. Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.

6. Випивайте не менше 2 літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.

7. Ретельно дотримуйтесь гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі).

8. Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки рота використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.

9. Якщо вранці Вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.

10. 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.

11. Після їжі не лягайте одразу в ліжко, а посидьте в кріслі не менше двох годин.

12. Намагайтеся відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтесь з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.

13. Протягом 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому їжі та рідини.

14. 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 волоссяного 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 розвитку анемії, що

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 сприйнятливість 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 кровотеч, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова кровотеча або кровотеча ясен. 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 ізолюваного режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватися 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 користуватися 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 штани. 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. За 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.

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.

З метою забезпечення ефективності і безпечності фармакотерапії необхідно дотримуватись рекомендацій із застосування лікарських засобів, призначених лікарем, та інструкції для медичного застосування препаратів. До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/або вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

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 тяжких 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 та
спеціалізованої медичної допомоги
«Хронічний лімфоїдний лейкоз»

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 10⁹/л	< НМН - 3,0 x10 ⁹	2,0-2,9 x10 ⁹	1,0-1,9 x10 ⁹	< 1,0 x10 ⁹
Гранулоцити 10⁹/л	< НМН - 1,5 x10 ⁹	1,0-1,4 x10 ⁹	0,5-0,9 x10 ⁹	< 0,5 x10 ⁹
Тромбоцити 10⁹/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 мальабсорбції	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.
Креатинін	>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/24 год	>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	3,0 ммоль/л - 2,2 ммоль/л	2,2 ммоль/л - 1,7 ммоль/л	<1,7 ммоль/л
Гіпертермія	38°C - 39°C	39°C - 40°C	Більше 40°C протягом ≤24 годин	Більше 40°C протягом >24 годин

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна лихоманка > 38°C	Висипка Почервоніння Кропивниця Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38°C	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропивниці Набряк Гіпотонія	Анафілактичний шок
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середня	Виражена	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 3
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної та
спеціалізованої допомоги
«Хронічний лімфоїдний лейкоз»

Лікування аутоімунних ускладнень у пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом

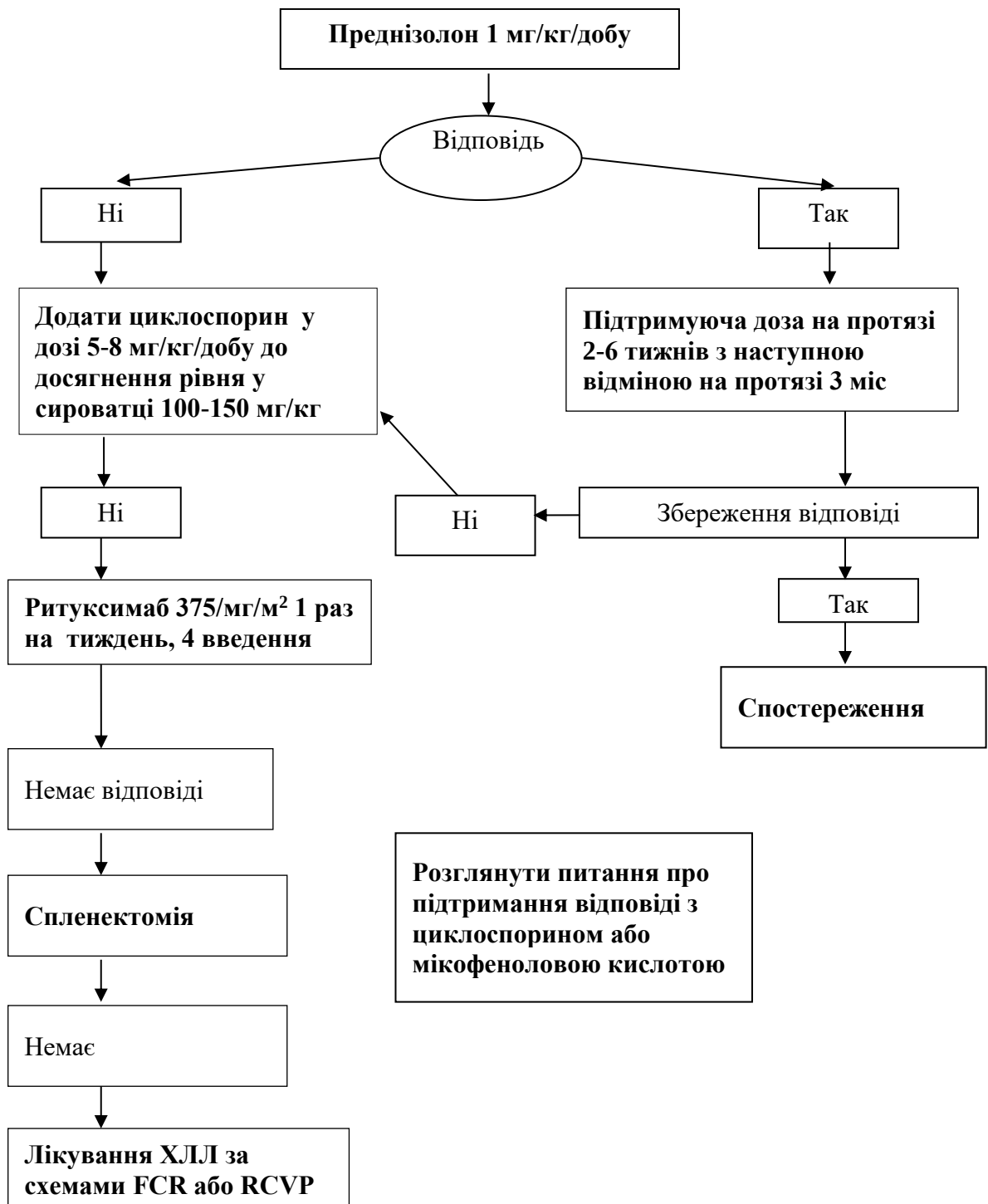
Аутоімунні ускладнення є поширеними при ХЛЛ і виникають у 10-20% пацієнтів. Діагноз аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА) встановлюється при наявності ізольованого зниження гемоглобіну, що супроводжується позитивним ПАТ, підвищенням кількості ретикулоцитів, білірубину і ЛДГ і зниженням сироваткового гаптоглобіну. Імунна тромбоцитопенія (ІТП) зустрічається рідше (2-5%) і може протікати разом з АІГА (синдром Еванса). Немає точного діагностичного тесту, але зниження кількості тромбоцитів без інших причин тромбоцитопенії є тривожним симптомом. Ізольована аплазія червоних кров'яних тілець зустрічається рідко, але не завжди діагностується, характеризується зниженням гемоглобіну, ретикулоцитопенією і негативним ПАТ. Важливо виключити вірусні інфекції (вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, парвовірус В19) при цьому захворюванні. Для всіх аутоімунних цитопеній зазвичай необхідна повна оцінка аспірації кісткового мозку та трепанобіопсія.

Фактори ризику розвитку АІГА включають:

- позитивний тест ПАТ;
- пізню стадію захворювання (стадія С за Binet та III-IV за Rai);
- високу кількість лімфоцитів;
- літній вік;
- чоловічу стать;
- несприятливі прогностичні маркери (високий рівень В2М, немутований статус важких ланцюгів імуноглобуліну (IGHV), ZAP70+, CD38+).

Застосування хіміо-імунотерапії рекомендуються для пацієнтів, у яких ХЛЛ вимагає лікування і які мають позитивний ПАТ або мали попередні імунні цитопенії, не пов'язані з лікуванням або після терапії із застосуванням алкілюючих препаратів/пуринових аналогів. Існує мало даних з приводу подальшого лікування пацієнтів, у кого імунні цитопенії розвинулись під час хіміо-імунотерапії. Варіанти зміни терапії включають перехід із схеми FCR на BR.

Алгоритм лікування АІГА та ІТП



Наявність аутоімунних цитопеній сама по собі не є показанням для лікування ХЛЛ, хоча вона може виникнути в процесі прогресування захворювання і може не проходити без лікування ХЛЛ. Тим не менш, захворювання на стадії С, викликані недостатністю кісткового мозку, мають набагато гірший прогноз, ніж АІГА та/або ІТП, а успішне лікування імунної цитопенії часто переводить пацієнта з ХЛЛ до стадії А або В.

Для підтвердження діагнозу аутоімунної цитопенії зазвичай необхідно виконати аспірацію кісткового мозку.

Терапією першої лінії є преднізолон.

Лікування ХЛЛ може бути розпочато для контролю рецидивної або резистентної АІГА/ІТП. Схеми ПХТ, що містять ритуксимаб, рекомендуються для пацієнтів, які не мають TP53 аномалій.

Якщо АІГА/ІТП розвивається під час лікування ХЛЛ, цю ж схему слід використовувати знову з особливою обережністю і тільки якщо немає ефективної альтернативи.

При аутоімунній нейтропенії призначається гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).