



№ 1 (94) 2025 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



## Онкологія

## Гематологія

## Хімієтерапія

Академік НАН України

Василь Чехун

Сучасний ландшафт  
інноваційних технологій  
в оптимізації  
якості життя онкохворих

Читайте на сторінці 12

Генеральна директорка НІР

Олена Єфіменко

Онкологія в Україні:  
підсумки 2024 року

Читайте на сторінці 10

Кандидат медичних наук

Федір Лапій

Імунізація  
після трансплантації  
гемопоеетичних  
створбових клітин:  
сучасний стан проблеми

Читайте на сторінці 19

Стандарт медичної допомоги

Рак стравоходу  
та стравохідно-шлункового  
переходу

Читайте на сторінці 32

Актуальна тема

Інтернатура-2025:  
що слід знати про електронну  
систему рейтингового  
розподілу

Читайте на сторінці 29



Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
\*Загальний наклад із 10.05.2022

КАЛКВЕНС  
(акалабрутиніб) таблетки 100 мг

КАЛКВЕНС – впевненість  
на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для вискоєфективного  
лікування ХЛЛ на всіх етапах захворювання:

на 79%

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ порівняно зі схемою обінтузумаб + хлорамбуцил<sup>1</sup>  
(BP = 0.21 (95 % ДІ: 0.15-0.30), p<0.0001)

ХЛЛ

на 76%

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно зі схемою бендамустин + ритуксімаб<sup>2</sup>  
(BP = 0.24 (95 % ДІ: 0.16-0.38), P<0.0001)



Висока селективність  
щодо БТК з новим профілем  
безпеки для пацієнта<sup>3,4</sup>

БТК – тирозинкіназа Брутона, БТКі – інгібітор тирозинкінази Брутона, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, р/р – рецидивуючий/рефрактерний, BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.  
1. Sharman J. P. et al. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022. 2. Jurczak W. et al. Poster presented at: ASCO; June 3-7, 2022; Chicago, Illinois. 3. Wu J. et al. Journal of Hematology & Oncology, 2016; 9(21),1-4. 4. Byrd J. C. et al. Journal of clinical oncology, 2021; 39(31), 3441-3452.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КАЛКВЕНС (акалабрутиніб) 100 мг.

**Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Склад: діюча речовина: акалабрутиніб; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 129 мг акалабрутинібу малевату, що еквівалентно 100 мг акалабрутинібу. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінтузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ). Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими (≥ 20 %) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7 %), головний біль (37,8 %), діарея (36,7 %), утворення синців (34,1 %), м'язово-скелетний біль (33,1 %), нудота (21,7 %), втомлюваність (21,3 %), кашель (21 %) і висип (20,3 %). Найбільш частими (≥ 5 %) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6 %), лейкопенія (14,3 %), нейтропенія (14,2 %) та анемія (7,8 %). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. також інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінтузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичного ефекту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Акалабрутиніб і його активний метаболіт АСР-5862, переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами Р-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 6 твердих капсул у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці або по 8 твердих капсул у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, по 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці; по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці. **Рестраційні посвідчення** UA/1913B/01/01, термін дії з 23.12.2021 по 23.12.2026. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КАЛКВЕНС, затвердженої Наказом МОЗ України №1216 від 12.07.2024.

**Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідальний за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com чи Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть нову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com)

Калквенс – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.  
© AstraZeneca 2017–2025  
За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»  
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81



Тематичний номер



# Health-ua.com

Спеціалізований  
медичний  
портал



# 4 лютого — Всесвітній день боротьби проти раку



Онкологічні хвороби належать до головних причин смертності у світі. На початок 2024 р. в Україні під медичним наглядом перебувало 1 153 519 пацієнтів із онкологічними захворюваннями. Щоб підтримати хворих і пропагувати заходи боротьби із нездоровим способом життя, щороку 4 лютого світова онкологічна спільнота відзначає Всесвітній день боротьби проти раку (World Cancer Day).

## Головні цілі проведення Всесвітнього дня боротьби проти раку

- підвищення обізнаності про рак як про одне із найтяжчих захворювань сучасної цивілізації;
- привернення уваги суспільства до профілактики, скринінгу, лікування злоякісних новоутворень;
- формулювання завдань, що стоять перед світом, у боротьбі з онкологічною патологією;
- заклик до політиків і членів організації «Міжнародна спілка боротьби з раком» ставитися до раку як до політичного пріоритету.

Онкомаркер як самостійний метод діагностики раку не застосовується. Онкомаркери є лише одним із компонентів діагностики злоякісної пухлини або можуть використовуватися в комбінації з іншими обстеженнями для моніторингу стану пацієнта, який уже проходить лікування або перебуває в ремісії.

## Спадковість і онкологічні захворювання

Більша частина злоякісних пухлин розвивається внаслідок набутих протягом життя мутацій, і лише приблизно 10% злоякісних новоутворень пов'язані зі спадковими мутаціями. Спадковість може підвищувати ризик розвитку онкохвороби.

Якщо у сім'ї були випадки злоякісних новоутворень, особливо в родичів першої лінії (мати, батько, брат, сестра), важливо обговорити з лікарем можливість генетичного тестування.

При більшості форм онкологічної патології у разі їхнього виявлення на ранній стадії прогноз лікування хороший. Наприклад, рак молочної залози на I стадії виліковний у 95% жінок. У кожній четвертій жінки в Україні рак молочної залози діагностують вже на пізніх стадіях, коли ефективність терапії значно знижується. Схожа ситуація і зі здоров'ям чоловіків: у 21% випадків рак передміхурової залози виявляють вже за наявності метастазів. Саме тому важливість скринінгу, особливо осіб з групи високого ризику розвитку онкологічних захворювань, є важливим етапом профілактики, про який не варто забувати.

## Раннє виявлення раку суттєво збільшує шанси на успішне лікування

Є два підходи для раннього виявлення злоякісних захворювань: **скринінг і рання діагностика.**

**Скринінг** — це обстеження *безсимптомних* пацієнтів для раннього виявлення найпоширеніших злоякісних захворювань, що водночас є економічно виправданим на системному рівні.

**Рання діагностика** — обстеження пацієнтів за наявності симптомів. Її проводять незалежно від віку і статі.



## Злоякісні новоутворення, пов'язані зі спадковими мутаціями:

- рак молочної залози, тіла матки та яєчників;
- колоректальний рак за спадкових синдромів;
- рак підшлункової залози.

Також є окремі групи спадкових синдромів, наприклад, синдром множинної ендокринної неоплазії 1-го та 2-го типів.

## ЯКІ ОБСТЕЖЕННЯ І В ЯКОМУ ВІЦІ СЛІД ПРОЙТИ ЧОЛОВІКАМ



	40-49 років	Після 50 років
<b>ОГЛЯД УРОЛОГА</b> Після огляду лікар може призначити аналіз крові на простатичний специфічний антиген	1 раз на рік	1 раз на рік
<b>КОЛОНОСКОПІЯ</b>		1 раз на 5 років

**Після 60 років інші обстеження призначає за потреби сімейний лікар чи терапевт.**

❗ Якщо ви помітили будь-які зміни у здоров'ї, негайно зверніться до свого сімейного лікаря чи терапевта. Він направить вас на відповідні обстеження чи до вузького спеціаліста.

## ЯКІ ОБСТЕЖЕННЯ І В ЯКОМУ ВІЦІ СЛІД ПРОЙТИ ЖІНКАМ



	20-29 років	30-39 років	40-49 років	Після 50 років
<b>КЛІНІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ</b>	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік
<b>ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА (ПАП-ТЕСТ)</b>	1 раз на 3 роки після 21 року	1 раз на 5 років	1 раз на 5 років	
<b>ТЕСТ НА ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ</b>		1 раз на 5 років	1 раз на 5 років	
<b>МАМОГРАФІЯ</b>			1 раз на 2 роки	1 раз на 2 роки
<b>КОЛОНОСКОПІЯ</b>				1 раз на 5 років

**Після 60 років інші обстеження призначає за потреби сімейний лікар чи терапевт.**

❗ Якщо ви помітили будь-які зміни у здоров'ї, негайно зверніться до свого сімейного лікаря чи терапевта. Він направить вас на відповідні обстеження чи до вузького спеціаліста.

Ставлення до хвороби може бути різним: канцерофобія (страх захворіти на рак) та повне ігнорування симптомів. Ці крайнощі можуть мати руйнівні наслідки для здоров'я людини. Натомість необхідно зберігати баланс — уважно дослухатися до самопочуття і дотримуватися здорового способу життя.

В Україні завдяки Програмі медичних гарантій громадяни можуть безоплатно отримати медичну допомогу: консультації, діагностику та лікування у будь-якому закладі охорони здоров'я, який уклав договір із Національною службою здоров'я України.

За матеріалами Міністерства охорони здоров'я України, Центру громадського здоров'я, Національного інституту раку та громадської організації Global Medical Knowledge Alliance (GMKA)



## Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2024 року

За матеріалами конференції

**20-21 грудня 2024 р. у Києві відбулась науково-практична конференція за міжнародної участі «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2024 року». Захід, науковим організатором якого була ГО «Товариство гематологів України», проходив у гібридному (офлайн і онлайн) форматі у столичному Mercure Congress Centre із трансляцією на електронній освітній платформі OpenLika. У конференції взяли участь лікарі-гематологи, дитячі онкологи, гематологи і гематологи-онкологи, клінічні онкологи, спеціалісти з клінічної лабораторної діагностики, онкохірурги, радіологи, судово-медичні гістологи. Дводенна наукова програма конференції включала такі питання, як робота гематолога у разі радіаційної катастрофи, обговорення дій з реагування на ядерну катастрофу, особливості лікування хронічного мієлолейкозу і питання генетичної діагностики в пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією, складності діагностики та лікування пацієнтів із хворобою Гоше, корекція гемостазу у пацієнтів із гемофілією, розгляд клінічних випадків при вродженому дефіциті FVII, алгоритм ухвалення рішень щодо вибору тактики лікування хворих із розповсюдженою первинною лімфомою Ходжкіна, проблема спадкової тромбофілії, маршрут пацієнта із множинною мієломою, лімфомою, гострою мієлобластною і гострою лімфобластною лейкемією та інші важливі теми.**

**Молекулярно-генетична діагностика хронічної лімфоцитарної лейкемії як сучасний стандарт: прорив у персоналізації лікування**



**Ірина Анатоліївна Крячок, докторка медичних наук, професорка, завідувачка Клініки онкогематології та клінічної онкології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), у своїй доповіді зосередилася на темі молекулярно-генетичної діагностики хронічної лімфоцитарної лейкемії.**

Персоналізований підхід передбачає вибір плану лікування з урахуванням ймовірних переваг та наявних ризиків.

Після оцінки клінічних показників та даних анамнезу (тривалість захворювання, попередні лінії лікування, вік, супутні захворювання) ключовим є молекулярне тестування для встановлення генетичних факторів прогнозу. Індивідуальний план лікування для пацієнта має максимально відповідати потребам і характеристикам пацієнта з урахуванням даних анамнезу, генетичного профілю та інших факторів, зокрема доступності терапії.

Генетична стратифікація хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) в Україні дотепер становила надзвичайно складну проблему і для лікаря, і для пацієнта, що було обумовлено насамперед обмеженим доступом до методів тестування. Так, хворому необхідно було призначити імунофенотипування, потім – визначення цитогенетичних аномалій за допомогою таких методів, як FISH-аналіз, можливо, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) або секвенування нового покоління (next generation sequencing – NGS) для встановлення певних генетичних мутацій. Більшість із цих тестів були платні й виконувались в окремих, лише приватних лабораторіях. Тобто, окрім фінансового навантаження на пацієнта, був відсутній простий, зрозумілий алгоритм генетичного профілювання. Як наслідок – вибір терапії був дискусійним та складним [1-3].

ХЛЛ має високу генетичну гетерогенність: під час обстеження четверо із п'яти пацієнтів мають генетичні аномалії високого або проміжного ризику, такі як делеція 17-ї хромосоми, немутований статус генів варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів (immunoglobulin heavy chain variable region gene – *IGHV*), делеція 11-ї хромосоми, мутація *TP53* та ін. [4-7]. Всі ці мутації з неоднаковою частотою фіксують у різних хворих. Отже, проведення повного і ґрунтового тестування є дуже актуальним і важливим, для того щоб обрати правильний шлях оптимальної терапії.

Національна онкологічна мережа США (NCCN) розглядає генетичні аномалії як підставу для вибору оптимальної терапії для хворого. До 2024 р. необхідним було проведення FISH-аналізу для визначення делеції 11-ї, 13-ї та 17-ї хромосом і трисомії 12-ї хромосоми, секвенування гену *TP53* на наявність мутацій, проведення метафазного аналізу для визначення комплексного каріотипу, молекулярний аналіз для визначення *IGHV* та визначення β2-мікроглобуліну [6].

Важливо, що тестування на лише делецію 17-ї хромосоми не виявляє точкові мутації гену *TP53*. У раніше нелікованих пацієнтів із ХЛЛ з аберациями *TP53* проведення FISH-аналізу без секвенування для варіантів *TP53* не виявляє понад 30% усіх порушень *TP53* [8]. Для виявлення мутацій необхідно використовувати відповідні тести ПЛР Sanger або NGS. Мутація *TP53* асоціюється з більш коротким періодом безпрогресивної виживаності і загальної виживаності при застосуванні хіміємунотерапії та схем фіксованої тривалості на основі венетоклаксу та ковалентних інгібіторів тирозинкінази Брутона.

Слід пам'ятати, що немутований статус *IGHV* має несприятливий прогноз, асоціюється з більш коротким періодом до наступного лікування, коротшим періодом безпрогресивної виживаності при застосуванні хіміємунотерапії і схем на основі венетоклаксу порівняно із хворими, які мають мутований статус *IGHV*. Водночас безпрогресивна виживаність і загальна виживаність не корелюють із мутаційним статусом *IGHV* у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами тирозинкінази Брутона.

В кінці 2024 р. відбулись значні зміни у міжнародних рекомендаціях. В останній версії гайдлайнів NCCN наведено розширений перелік прогностично значущих мутацій, зокрема визначено такі мутації, як *ATM*, *BIRC3*, *NOTCH1*, *SF3B1* та *TP53*, і описано певні особливості кожної з цих аномалій. Більшість із них пов'язані з коротшим періодом до наступного лікування, безпрогресивної виживаності, загальної виживаності. Отже, можна узяти до уваги не тільки загальновідомі хромосомні аномалії, але й нові мутації, які вже внесені у міжнародні стандарти [6].

Цікаво, що NCCN також внесла мутації, які вказують на резистентність до таргетних препаратів. Наприклад, мутації *BTK*, *CARD11* та *PLCG2* асоціюються із прогресією на ковалентних і нековалентних інгібіторах тирозинкінази Брутона, мутації *BCL2* – із прогресією на венетоклаксі [6]. Виявлення цих мутацій уможливорює більш ефективне індивідуальне лікування для цієї категорії пацієнтів.

2024 р. став роком прориву у генетичному профілюванні ХЛЛ в Україні: компанія AstraZeneca започаткувала міжнародний проєкт – генетичне тестування ХЛЛ за допомогою мультигенної NGS-панелі на 23 гени. Виробник панелі – SOPHiA Genetics®, тестування проводить лабораторія CSD LAB. Компанія забезпечує безплатне тестування для всіх пацієнтів із ХЛЛ протягом 2025-2026 рр. NGS-тестування дає змогу виявити найбільшу кількість генетичних аномалій. Впровадження мультигенної NGS-панелі спрощує алгоритм генодіагностики та відповідно вибір індивідуалізованої терапії. Важливим також є скорочення часу до отримання інформації.

Новий інструмент дасть змогу обґрунтовано призначити пацієнтам персоналізоване лікування. Спікерка звернула увагу, що своєчасне врахування генетичних аномалій у першій лінії збільшує ефективність таргетної терапії. Зокрема, при виявленні факторів високого ризику в першій лінії, наприклад, мутації гену *TP53* або делеції 17-ї хромосоми, хіміємунотерапія малоефективна. Однак

при лікуванні акалабрутинібом близько 75% пацієнтів із мутацією *TP53*/делецією 17р не мають прогресії протягом п'яти років. Важливо своєчасно розглянути ефективну схему. Так, за призначення акалабрутинібу як першої лінії терапії медіана безпрогресивної виживаності протягом 36 місяців становить 84%, але з кожною наступною лінією ефективність терапії знижується. Слід пам'ятати про це, визначити генетичний профіль пухлини і призначити адекватне лікування. Пацієнти високого ризику з немутованим статусом *IGHV* також мають переваги від застосування у першій лінії інгібіторів тирозинкінази Брутона. Так, при прийомі акалабрутинібу близько 80% таких пацієнтів не мають прогресії протягом п'яти років [9].

Підсумовуючи, І.А. Крячок зазначила, що молекулярно-генетична діагностика є одним із базових критеріїв для вибору персоналізованої терапії ХЛЛ. Застосування мультигенної NGS-панелі при ХЛЛ гармонізує клінічну практику в Україні з рекомендаціями міжнародних гайдлайнів, спрощує алгоритм діагностики і покращує доступність персоналізованої терапії ХЛЛ. Генетична стратифікація пацієнтів у першій лінії дає змогу розглядати найбільш ефективні схеми із самого початку лікування, що зменшує передлікованість і максимізує ефективність таргетної терапії. Інгібітори тирозинкінази Брутона, такі як акалабрутиніб, є ефективними при найбільш поширених аномаліях, зокрема делеції 17-ї хромосоми, мутації *TP53* та немутованому статусу *IGHV*.

**Нові генетичні маркери прогнозу при ХЛЛ: характеристика, клінічне значення, практичне застосування**



**Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології, хімієтерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), розповів про нові генетичні маркери прогнозу при ХЛЛ.**

Мультигенне NGS-тестування – дуже корисний інструмент. Протягом найближчих років лікарі-гематологи отримуватимуть висновки від лабораторії, побачать, які мутації має кожен пацієнт із ХЛЛ, та будуть використовувати ці дані в реальній практиці. Досі, ухвалюючи рішення, лікарі керувалися чималою, однак доволі обмеженою кількістю генетичної інформації, зокрема щодо мутаційного статусу гену *IGHV* та наявності делеції гену *TP53*. На підставі цього визначали пацієнтів, які потребують таргетної терапії, а також певну кількість пацієнтів, яким можна провести хіміємунотерапію. Діагностичний проєкт AstraZeneca сприятиме більш ефективному використанню ресурсів щодо призначення нових молекул. Напрочуд корисно буде мати інформацію про немутований статус *IGHV* та мутації *TP53*, перспективним є підтвердження доцільності вибору пацієнтам хіміємунотерапії і чимало іншої інформації щодо мутацій *ATM*, *BIRC3*, *NOTCH1*, *SF3B1* тощо (табл.).

«Стандартні» тести	«Нові» тести (NCCN, 2025 р.)
<b>FISH</b>	<b>Клінічно значущі мутації</b>
del(13q)	<b>NGS-тестування</b>
del(11q)	<i>ATM</i>
del(17p)	<i>BIRC3</i>
Трисомія (12)	<i>NOTCH1</i>
<b>Каріотипування</b>	<i>SF3B1</i>
Складний каріотип (≥3 аномалій)	<i>BTK</i>
<b>NGS-тестування</b>	<i>CARD11</i>
Мутаційний статус <i>IGHV</i>	<i>PLCG2</i>
Мутація <i>TP53</i>	<i>BCL2</i>

Можливо, за значною частиною цієї інформації лікарі будуть лише спостерігати протягом певного часу, але досвід, отриманий від співпраці з лабораторією MLL Munchner Leukamielabor GmbH, свідчить, що чим частіше лікар працює з результатами генетичного тестування пацієнта, тим ефективніше він їх застосовує.

Прогностично значущі мутації наразі зазначені гайдлайнами NCCN 2025 р., які вже можуть бути використані [6]. Наприклад, несприятливий немутований статус *IGHV* переважно не вплине на ефективність інгібіторів тирозинкінази Брутона, а пацієнти з мутацією гену *BIRC3* (ізолювано) можуть бути більш чутливими до схеми венетоклакс + обінутузумаб. Дані щодо мутацій поступово накопичуються, тож завдання лікарів наразі – привичаюватися до цієї інформації.

Мультитенна NGS-панель для ХЛЛ охоплює прогностично значущі гени згідно з рекомендаціями NCCN та Європейської дослідницької ініціативи з хронічної лейкоцитарної лейкемії (ERIC). Є висока кореляція (конкордантність) між результатами NGS та цитогенетичними аномаліями, які наразі тестуються методом FISH.

Безумовно, ці аномалії належатимуть до найрізноманітніших машинерій клітин, даючи додаткову можливість спостерігати, які саме ланки порушуються при ХЛЛ. При мутаціях, які вивчатимуться в NGS-панелі, будуть доступні дані щодо проліферації, апоптозу, репарації і диференціації пухлинних клітин.

Наразі доступні дані щодо прогностичного значення та частот мутацій із негативними прогностичними наслідками. *ATM*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *BIRC3* трапляються приблизно у 4-15% наївних пацієнтів із ХЛЛ і до 15-25% у пацієнтів із рецидивною/рефрактерною ХЛЛ. Важливий факт – мутації генів *ATM* та *NOTCH1* рідко комбінуються з мутацією *TP53*. Але з немутованим статусом *IGHV* мутації *ATM*, *NOTCH1*, *SF3B1* та *BIRC3* трапляються часто. Це незалежні предиктори короткого часу до подальшої терапії (це треба враховувати для наступних курсів), коротшої виживаності без прогресії та меншої загальної виживаності при застосуванні хіміємунотерапії. Мутація *BIRC3* (ізолювано) асоційована зі зниженням виживаності без прогресії для хіміємунотерапії. Мутація *SF3B1* є предиктором нижчої виживаності без прогресії для хіміємунотерапії; переважно виникає при немутованому статусі *IGHV* [6].

Далі С.В. Клименко розглянув декілька механізмів дії мутацій. Зокрема, мутація *ATM* порушує апоптоз. В нормі, коли ген *ATM* без мутацій, – це супресор пухлини, що кодує білок, який визначає дволанцюгові розриви ДНК і залучений разом із білком p53 до репарації ДНК та апоптозу. Делеція хромосоми 11q, що впливає на функцію *ATM*, є набутою аномалією і спостерігається приблизно у 20% пацієнтів із ХЛЛ на момент першої лінії терапії і часто пов'язана з молодшим віком на момент встановлення діагнозу [11, 12].

Мутація *BIRC3* активує сигнальний каскад NF-κB. Ген *BIRC3* повністю видаляється приблизно у 80% випадків del(11q) [13, 14]. Ізолювана мутація *BIRC3* підвищує рівень BCL-2, що створює мішень для інгібіторів BCL-2. Частота ізолюваної мутації *BIRC3* становить 3-5% у нелікованих пацієнтів і 6-10% – при рецидивно/рефрактерній ХЛЛ. Мутації *BIRC3* у клітинах del(11q) сприяють клональній перевазі та прискорюють лейкоцичну прогресію [15].

Мутація *NOTCH1* вважається незалежним фактором високого ризику. *NOTCH1* відіграє фундаментальну роль ембріонального розвитку, регуляції тканинного гомеостазу та підтримки стовбурових клітин у дорослих, у дозріванні та диференціації В- і Т-лімфоцитів. Мутація *NOTCH1* при ХЛЛ сприяє прогресії, погіршує прогноз, зокрема визначає коротку виживаність без лікування та зростання ризику трансформації у синдром Ріхтера. Негативний вплив мутації *NOTCH1* подібний до такого мутації *TP53*. Криві виживаності пацієнтів із зазначеними мутаціями майже подібні [6, 16, 17]. Важливо пам'ятати, що мутація *NOTCH1* рідко комбінується з аномаліями *TP53*. У гайдлайні NCCN наразі не наведено, як вести таких пацієнтів, але напевно призначення хіміємунотерапії у разі мутації *NOTCH1* виглядає доволі недоречним.

Напевно, поки що зазначені мутації не завжди братимуть до уваги під час ухвалення клінічних рішень, але слід спостерігати за хворими із цією мутацією, щоб формувати свій досвід і бачення подальших кроків. Доповідач запевнив, що в наступних переглядах рекомендацій NCCN з'являтиметься чимраз більше позицій, коли мутації

в окремих генах визначатимуть вибір між «малими» молекулами і, можливо, скорочення місця хіміємунотерапії.

Мутація *SF3B1* скорочує час до наступного лікування, загальної виживаності та виживаності без прогресії для хіміємунотерапії ХЛЛ. Виживаність залежить від того, чи є мутація *SF3B1* окремою, чи разом із мутацією *NOTCH1*.

Мутація *FBXW7* опосередковано порушує функцію *NOTCH1*. В нормі білок *FBXW7* є негативним регулятором *NOTCH1*, індукує його деградацію. *FBXW7* мутує у 2-6% пацієнтів із ХЛЛ. *FBXW7*-мутація веде до накопичення активного *NOTCH1* та сприяє прогресії ХЛЛ.

Мутація *MYD88* активує клітинні функції, сприяє селективній перевазі під час еволюції пухлини, а мутація *XPO1* порушує передачу регуляторних сигналів до ядра клітини.

Також становить інтерес мутація *POT1*, що впливає на теломери. *POT1* відіграє важливу роль для захисту хромосомних теломер, його мутація сприяє поступовому накопиченню хромосомних аберацій і важлива у клональній еволюції в передлікованих пацієнтів із ХЛЛ. Мутації *POT1* пов'язані з коротшою загальною виживаністю у пацієнтів після хіміємунотерапії [18].

Нарешті мутація *KRAS* впливає на диференціацію та міжклітинні сигнали. *KRAS* стимулює клітину рости, ділитися, дозрівати, диференціюватися. Мутації в гені *KRAS* пов'язані з поганим прогнозом, скороченням часу до першого лікування, відсутністю відповіді на хіміємунотерапію. Їх часто виявляють у випадках ХЛЛ із трисомією 12-ї хромосоми та немутованими генами *IGHV*. Мутація надмірно активує *KRAS*, він набуває функції онкогену. Цікаво, що при делеції 13q ділянка хромосоми, яка кодує ген *KRAS*, втрачається, що позитивно вплине на прогноз.

Зазначена вище коротка характеристика мутацій може мати довідкове значення для лікарів і допоможе привичаїтися працювати з результатами генетичного тестування ХЛЛ.

Отже, діагностичний проєкт, який започатковує компанія AstraZeneca, дасть змогу бачити мутації, до виявлення яких раніше не було доступу, що матиме надзвичайно важливе значення для ухвалення рішень. Також лікарі отримуватимуть інформацію про немутований статус гену *IGHV* і використовуватимуть це в клінічній практиці. Так, ефективність терапії акалабрутинібом не залежить від мутаційного статусу гену *IGHV*, тож отримання інформації важливе для ухвалення клінічного рішення.

Також лікарі бачитимуть мутації *BCL2*, *BTK*, *PLCG2*, *CARD11*, які визначають нечутливість до відповідних груп таргетних препаратів [19]. Ці мутації зазначені в гайдлайні NCCN 2025 р. [6].

Хоча частота генетичних аномалій несприятливого прогнозу ХЛЛ не є супервисокою, однак нею не можна нехтувати. Є поділ і на проміжний, і сприятливий прогноз ХЛЛ, але його важливо розцінювати в контексті наявності додаткових цитогенетичних аномалій, які можуть різко змінювати прогностичне значення певної генетичної мутації.

Підсумовуючи, доповідач зазначив, що ХЛЛ складається з гетерогенних популяцій пухлинних клітин із субклональними мутаціями, які можуть еволюціонувати

протягом захворювання. Окремі гени мають мутації з частотою 2-15%, що свідчить про вражаючу міжпацієнтську неоднорідність. Виявлення геномних аберацій протягом перебігу захворювання може мати вирішальне значення для прогнозу та вибору лікування. Наявність мутацій *ATM*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *BIRC3* поряд із *TP53* та немутованим *IGHV* може впливати на більш агресивну еволюцію захворювання. Висока чутливість NGS сприяє врахуванню клональної неоднорідності пухлини і персоналізації лікування ХЛЛ.

#### Література

- Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1910-6. doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
- Oscier D.G. Cytogenetics and molecular genetics of chronic lymphocytic leukaemia. *Haematologica.* 1999 Jun;84 Suppl EHA-4:88-91.
- Dewald G.W., Brockman S.R., Paternoster S.F. et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2003 Apr;121(2):287-95. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04265.x.
- Fischer K., Bahlo J., Fink A.M. et al. Long-term remissions after FCR chemotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016 Jan 14;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
- Stilgenbauer S., Schnaiter A., Paschka P. et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014 May 22;123(21):3247-54. doi: 10.1182/blood-2014-01-546150.
- NCCN (2024) Chronic lymphocytic leukemia. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cll-patient.pdf>
- Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2.
- Rossi D., Cerri M., Deambroggi C. et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res.* 2009 Feb 1;15(3):995-1004. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1630.
- Davids M.S., Sharman J.P., Ghia P. et al. Acalabrutinib-based regimens in front-line or relapsed/refractory higher-risk CLL: pooled analysis of 5 clinical trials. *Blood Adv.* 2024 Jul 9;8(13):3345-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011307.
- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al.; International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. Correction: «The 5th edition of The World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms». *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5.
- Baghaei Vaji F., Boroumand Nasr A., Rezvani A. et al. Prognostic significance of ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis. *Leuk Res.* 2021 Dec;111:106729. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106729.
- Brown J.R. Clinical Risks for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024 Apr;22(3):e247020. doi: 10.6004/jcn.2024.7020.
- Herling C.D., Klaumunzer M., Rocha C.K. et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood.* 2016 Jul 21;128(3):395-404. doi: 10.1182/blood-2016-01-691550.
- Close V., Close W., Kugler S.J. et al. Mertens D. FBXW7 mutations reduce binding of NOTCH1, leading to cleaved NOTCH1 accumulation and target gene activation in CLL. *Blood.* 2019 Feb 21;133(8):830-839. doi: 10.1182/blood-2018-09-874529.
- Quijada-Álamo M., Hernández-Sánchez M., Rodríguez-Vicente A.E. et al. Biological significance of monoallelic and biallelic BIRC3 loss in del(11q) chronic lymphocytic leukemia progression. *Blood Cancer J.* 11, 127 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00520-5>.
- Xie J., Lin L.-S., Huang, X.-Y. et al. (2020). The NOTCH1-HEY1 pathway regulates self-renewal and epithelial-mesenchymal transition of salivary adenoid cystic carcinoma cells. *International Journal of Biological Sciences*;16(4):598-610. <https://doi.org/10.7150/ijbs.36407>.
- Rossi D., Rasi S., Fabbri G. et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012 Jan 12;119(2):521-9. doi: 10.1182/blood-2011-09-379966.
- Herling C.D., Klaumunzer M., Rocha C.K. et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood.* Volume 128, Issue 3, 2016:395-404. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-691550>.
- Lucas F., Larkin K., Gregory C.T. et al. Novel BCL2 mutations in venetoclax-resistant, ibrutinib-resistant CLL patients with BTK/PLCG2 mutations. *Blood.* 2020 Jun 11;135(24):2192-2195. doi: 10.1182/blood.2019003722.

Підготувала Віталіна Хмельницька



#### ВАЖЛИВО

Діагностичний проєкт компанії «AstraZeneca Україна» з безоплатного NGS-тестування пацієнтів із ХЛЛ стартував в Україні 16 січня 2025 р. і триватиме протягом 2025-2026 рр. Ініціатива реалізована у міжнародному партнерстві AstraZeneca з біотехнологічною компанією SOPHiA Genetics® та ERIC, а також завдяки партнерам в Україні. Лабораторія CSD LAB успішно впровадила та валідувала передову методіку, широка мережа відділень лабораторії полегшує доступ до тестування пацієнтам у регіонах. Науковий партнер діагностичного проєкту – Асоціація онкогематологів України – забезпечує науковий супровід.

Ірина Крячок: «Впровадження в Україні мультитенної NGS-панелі (23 ключові гени для повноцінного профілювання пацієнтів із ХЛЛ/ЛМЛ) є справжнім проривом. Панель охоплює всі клінічно значущі показники згідно з останніми рекомендаціями міжнародних гайдлайнів. Україна стала одною з перших країн у світі, що мають мультитенне NGS-тестування у реальній клінічній практиці. Найсучасніший метод діагностики тепер доступний для всіх пацієнтів із ХЛЛ, що потребують лікування».

Детально про критерії участі – на сторінці проєкту «Безоплатне генетичне профілювання пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією/лімфомою з малих лімфоцитів»



## МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

Перший і єдиний PARP-інгібітор, схвалений для пацієнтів з раннім HER2-негативним раком грудної залози із гермінальними мутаціями генів BRCA<sup>1,2</sup>

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію<sup>1</sup>

На **42%**

зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті у порівнянні з плацебо  
BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41-0,82; P<0,001)<sup>3</sup>

На **32%**

зниження ризику смерті у порівнянні з плацебо  
Статистично значуще покращення загальної виживаності  
BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009)<sup>4</sup>

BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал. \* У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 1828 від 31.10.2024. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. Державний експертний центр МОЗ України. «Державний реєстр лікарських засобів України» <http://www.drz.com.ua/>. Останнє звернення 12.01.2025 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(25):2394–2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16–18 March 2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу. Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби. Інші антинеопластичні засоби. Олапариб. Код АТХ L01XK01. Фармакологічні властивості. Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії або новими гормональними препаратами (НГП). Показання. Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнок з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнок з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для: підтримуючого лікування дорослих пацієнок із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. Рак молочної залози. Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. Аденокарцинома підшлункової залози. Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. Рак передміхурової залози. Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (мКРРПЗ) та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату; у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із мКРРПЗ, яким клінічно не показано проведення хіміотерапії. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Побічні реакції. На тлі терапії лікарським засобом Лінпарза спостерігалися побічні реакції легкого або помірного ступеня тяжкості (ступеня 1 або 2 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ [CTCAE]), які не вимагали припинення застосування. Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома/астенія, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, дисгевзія, кашель, лейкопенія, запаморочення, задишка та диспепсія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом для лікування раку яєчників або в комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування раку передміхурової залози, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених лікарських засобів при їх використанні як монотерапії. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Спосіб застосування й дози. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з міелосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробці. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com). Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України 1828 від 31.10.2024. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2025.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна», 04050, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.

## З М І С Т

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

<b>Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2024 року За матеріалами конференції І.А. Крячок, С.В. Клименко</b> .....	4-5
<b>Ефективність іксазомібу в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі в реальній клінічній практиці За результатами дослідження REMIX</b> .....	17-18

## ГЕМАТОЛОГІЯ

<b>Гемофілія: сучасні рішення в хірургічному лікуванні та подоланні інгібіторних форм А.С. Кались, О.В. Стасишин</b> .....	37
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ОНКОЛОГІЯ

<b>BRCA-асоційований рак грудної залози: роль олапарибу у покращенні прогнозу М.Ф. Анікусько, О.М. Сулаєва, А.В. Саулов та ін.</b> .....	8-9
<b>Лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи: у фокусі уваги – карфілзоміб С.В. Клименко, Л.М. Лукавецький, Ю.С. Кароль та ін.</b> .....	14-15
<b>Ворасиденіб при IDH1- або IDH2-мутованих гліомах низького ступеня злоякісності За результатами дослідження III фази INDIGO</b> .....	20-21
<b>Бевацизумаб у лікуванні метастатичного колоректального раку: від оригінального препарату до біосимілярів Я.В. Шпарик</b> .....	27
<b>Онкореконструктивне лікування BRCA2-асоційованого раку грудної залози: клінічний випадок А.О. Безпалюк, Н.М. Отченаш, Я.О. Сущенко та ін.</b> .....	31
<b>Рак стравоходу та стравохідно-шлункового переходу Стандарт медичної допомоги</b> .....	32-36

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Імунізація після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин: сучасний стан проблеми Ф.І. Лапій</b> .....	19
<b>Фактори, що сприяють анемії у пацієнток із гінекологічним раком, та її поширеність: ретроспективне когортне дослідження</b> .....	22-23

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

<b>4 лютого – Всесвітній день боротьби проти раку</b> .....	3
<b>Онкологія в Україні: підсумки 2024 року О.В. Єфіменко</b> .....	10-11
<b>Сучасний ландшафт інноваційних технологій в оптимізації якості життя онкохворих В.Ф. Чехун</b> .....	12-13
<b>Інтернатура-2025: що слід знати про електронну систему рейтингового розподілу</b> .....	29

Здоров'я України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

## Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://health-ua.com/peredplata>
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

## Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:  
– поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,  
вул. Світлицького, 35, офіс 23з, м. Київ, 04123  
– електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

## «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

## НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне агентство «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23з, E-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Акушерство.  
Гінекологія. Репродуктологія»Передплатний індекс – 89326  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1380 грн,  
на півріччя – 788 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Онкологія.  
Гематологія. Хіміотерапія»Передплатний індекс – 37634  
Періодичність виходу – 7 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1932 грн,  
на півріччя – 788 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Педіатрія»Передплатний індекс – 37638  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1380 грн,  
на півріччя – 788 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Діабетологія.  
Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»Передплатний індекс – 37632  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн,  
на півріччя – 532 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Кардіологія.  
Ревматологія. Кардіохірургія»Передплатний індекс – 37639  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1656 грн,  
на півріччя – 788 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Неврологія.  
Психіатрія. Психотерапія»Передплатний індекс – 37633  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн,  
на півріччя – 532 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Пulьмонологія.  
Алергологія. Риноларингологія»Передплатний індекс – 37631  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн,  
на півріччя – 532 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія.  
Травматологія. Інтенсивна терапія»Передплатний індекс – 49561  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1380 грн,  
на півріччя – 788 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Урологія.  
Нефрологія. Андрологія»Передплатний індекс – 86683  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн,  
на півріччя – 532 грн«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Гастроентерологія.  
Гепатологія. Колопроктологія»Передплатний індекс – 37635  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн,  
на півріччя – 532 грн

## НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35, офіс 23з,

E-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

# BRCA-асоційований рак грудної залози: роль олапарибу у покращенні прогнозу

**BRCA-асоційований рак грудної залози (РГЗ) характеризується агресивним перебігом, підвищеним ризиком рецидивів та специфічними підходами до лікування. Про генетичне тестування на мутації BRCA1/2 як важливий етап у виборі оптимальної терапевтичної стратегії йшлося на V Міжнародному онкологічному конгресі UPTODATE 5.0, щорічному масштабному заході, присвяченому діагностиці та лікуванню онкологічних захворювань.**



Тему впливу визначення генетичного профілю пацієнтів на зміну підходів до хірургічного лікування хворих на РГЗ висвітлив завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», онкомамолог, кандидат медичних наук Микола Федорович Анікусько.

Гермінальні патогенні варіанти генів *BRCA1* та *BRCA2* є одними з найчастіших спадкових мутацій, які підвищують ризик розвитку РГЗ. Вони визначаються майже у 5% хворих із сімейним анамнезом цього захворювання (G. Evans, 2018). Дослідження свідчать, що *BRCA*-асоційовані пухлини мають агресивніший фенотип порівняно зі спорадичними випадками РГЗ (Z. Vagetta et al., 2016). Вони частіше діагностуються у молодшому віці (S. Vesourt et al., 2018), мають вищий ступінь злоякісності (E.-K. Kim et al., 2020), підвищений ризик метастазування в центральну нервову систему (ЦНС) та контралатерального РГЗ (Y. Song et al., 2020).

Згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічних онкологів (ASCO) і Американського товариства хірургів грудної залози (ASBrS), усім пацієнтам із нещодавно діагностованим РГЗ I-III стадії або вперше виявленим метастатичним захворюванням IV стадії, яким на момент встановлення діагнозу менше 65 років, варто запропонувати тестування на наявність мутацій в генах *BRCA1/BRCA2*. У пацієнтів старших 65 років тестування варто проводити у разі, якщо вони є кандидатами на лікування інгібіторами полі-(АДФ-рибози)полімерази (PARP) (наприклад, препарат **Лінпарза**) на ранніх стадіях захворювання, мають метастатичний РГЗ, тричі негативний підтип, сімейний анамнез захворювання, є особами чоловічої статі, мають єврейське (ашкеназьке) походження чи за наявності іпси/контралатеральних рецидивів та вторинного РГЗ (E.P. Manahan et al., 2019; I. Bedrosian et al., 2024). Європейське товариство медичних онкологів (ESMO) 2023 р. рекомендувало проводити *BRCA*-тестування одночасно з визначенням гормонального статусу, HER2-статусу та індексу проліферації Ki-67 вже на етапі первинного встановлення діагнозу. Тривалість виконання цього тесту приблизно відповідає часу, необхідному для проведення додаткових обстежень для стадіювання захворювання, таких як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) або сканування кісткової тканини (S. Loibl et al., 2023). Проведення тестування дає змогу інтегрувати отримані результати тесту у вибір неoad'ювантної терапії, хірургічної тактики та ад'ювантного лікування.

Хірургічне втручання є найефективнішою стратегією зниження ризику у пацієнток із *BRCA*-асоційованим РГЗ. Тому онкологи та хірурги повинні бути добре обізнані щодо сучасних рекомендацій і методів лікування, щоб допомогти пацієнці ухвалити зважене рішення стосовно оптимальної стратегії терапії. Роль хірургів у веденні пацієнток із РГЗ є багатогранною: вони оцінюють захворювання, проводять біопсію для діагностики та здійснюють хірургічне лікування. Важливим фактором, що впливає на вибір оперативного втручання, є передопераційне генетичне тестування, оскільки наявність мутацій у гені *BRCA* може змінити підхід до лікування.

Згідно з даними дослідження CARRIER, серед пацієнток із РГЗ найчастіше трапляються мутації в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*. У межах цього дослідження було проаналізовано 15 104 жінки з інвазивним РГЗ без ураження контралатеральної залози та наявності протокової карциноми *in situ*. Результати дослідження показали, що носії мутацій *BRCA1* та *BRCA2* мають вищий ризик розвитку контралатерального РГЗ, особливо якщо пухлина є гормонозалежною (S. Yadav et al., 2022). Ризики розвитку контралатерального раку за наявності мутації *BRCA1* та *BRCA2* становлять 23 та 17% відповідно порівняно з групою жінок із відсутністю такої мутації, в якій цей показник становив 4,3%. Ризик розвитку контралатерального РГЗ за наявності мутації *ATM*, *CHEK2* та *PALB2* становить 4, 8 та 7,9% відповідно. Аналіз десятирічного кумулятивного ризику контралатерального РГЗ показав, що у пацієнток у постменопаузальному періоді цей ризик нижчий, ніж у жінок у менопаузі (S. Yadav et al., 2023). Окремо досліджувався ризик розвитку контралатерального РГЗ у 6 010 жінок, у яких первинний РГЗ діагностували після 65 років. У цій групі патогенні варіанти *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* були виявлені у 2,6% випадків, проте протягом десяти років спостереження контралатеральний РГЗ виник лише у трьох жінок, які були носіями генів (S. Yadav et al., 2022). Тобто у результаті дослідження було показано, що наявність мутацій *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* збільшує ризик розвитку контралатерального РГЗ більше ніж удвічі, наявність мутації *ATM* не впливає на ризик контралатерального РГЗ та наявність мутації *PALB2* підвищує ризик, але переважно у пацієнток із негормонозалежним РГЗ. Вік і менопаузальний статус під час встановлення первинного діагнозу значно впливають на ймовірність розвитку контралатерального РГЗ у носіїв патологічного варіанта генів. Ці фактори необхідно враховувати під час ухвалення рішень щодо стратегії менеджменту, таких як проведення контралатеральної профілактичної мастектомії чи МРТ-скринінгу у носіїв патологічних варіантів генів (S. Yadav et al., 2022).

На основі проведених досліджень важливо визначити найбільш оптимальну стратегію лікування для пацієнток із *BRCA*-асоційованим РГЗ. Дослідження L.J. Pierce et al. (2010), M.P. Nilsson et al. (2014) та A.J. van den Broek et al. (2019) показали, що у жінок із *BRCA*-мутаціями, які піддавалися органозберігаючому лікуванню (ОЗЛ) з подальшою променевою терапією (ПТ), ризик локальних іпісилатеральних рецидивів був вищим, ніж у пацієнток, яким було проведено мастектомію. Однак жодне із досліджень не виявило значущих відмінностей у загальній виживаності (ЗВ), рівні смертності від РГЗ або ризику розвитку віддалених метастазів між цими двома хірургічними підходами. За результатами метааналізу 23 досліджень (M.G. Davey et al., 2021) було підтверджено, що ЗВ у пацієнток із *BRCA*-мутаціями після ОЗЛ + ПТ така ж, як і після мастектомії. Проте при виборі органозберігаючої операції ризик локорегіонального рецидиву виявився вищим. Крім того, у дослідженнях G.W. Evans et al. (2013) та V.A.M. Heemskerk-Gerritsen et al. (2015) встановлено, що пацієнтки, які пройшли контралатеральну профілактичну мастектомію, мали вищі показники ЗВ порівняно з тими, кому така операція не проводилася ( $p < 0,001$ ). Згідно з дослідженням R. Ponzzone et al. (2019), у пацієнток із тричі негативним РГЗ (ТНРГЗ) та мутацією *BRCA* є особливості біології пухлини, які не завжди можливо визначити за допомогою імуногістохімічного аналізу. Було запропоновано скеровувати пацієнток цієї групи з розміром пухлини більше 5 мм для проходження неoad'ювантної хімієтерапії з подальшою оцінкою патологічної повної відповіді (ПВ) для стратифікації пацієнток у групу низького та високого ризику рецидиву. Пацієнтки з низьким ризиком рецидиву можуть уникнути подальшої ПТ або хімієтерапії, натомість їм може бути запропоноване профілактичне хірургічне втручання. Пацієнткам із високим ризиком рецидиву рекомендувана подальша хімієтерапія, а також може бути розглянуто застосування інгібіторів PARP, тоді як профілактична мастектомія у цій групі є менш доцільною.

Тобто результати *BRCA*-тестування можуть безпосередньо впливати на рішення щодо виду хірургічного лікування у пацієнток із раннім РГЗ. Якщо мутації *BRCA* не виявлено, пацієнтці може бути рекомендована органозберігаюча операція (ОЗО) із подальшою ПТ. Якщо виявлено мутацію *BRCA* з невизначеним клінічним значенням, слід застосовувати стандартний підхід, але з ретельним подальшим спостереженням. При наявності патогенних та імовірно патогенних мутацій в генах *BRCA* можна розглянути призначення ОЗО та ПТ, чи мастектомії, чи мастектомії з контралатеральною профілактичною мастектомією, чи призначити неoad'ювантну хімієтерапію для подальшого визначення оптимальної тактики, особливо у пацієнток із ТНРГЗ (R. Ponzzone et al., 2019).

Отже, *BRCA*-тестування необхідно проводити у всіх пацієнток віком до 65 років із нещодавно діагностованим РГЗ. Його слід здійснювати після визначення рецепторного статусу пухлини, перед призначенням неoad'ювантної хімієтерапії та перед хірургічним втручанням. ОЗО у комбінації з ПТ є допустимим варіантом лікування для пацієнток із *BRCA*-мутаціями, однак іпси- та контралатеральну мастектомію потрібно обговорювати з пацієнтками так само, як і ризики, пов'язані з кожною з обраних опцій.



Із доповіддю «Навіщо пацієнтам із РГЗ звертатися до медичного генетика?» виступила медичний директор CSD LAB, доктор медичних наук, професор Оксана Миколаївна Сулаєва.

Генетичне консультування може проводитися і до, і після виконання тестування. Передтестова консультація спрямована на визначення необхідності проведення генетичного тестування з урахуванням потенційних ризиків наявності спадкових мутацій. Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2025 р., перед направленням на тестування лікар має поінформувати пацієнта про можливі онкогенні ризики у разі виявлення мутацій, переваги та обмеження тестування, його вплив на вибір терапевтичної стратегії. Передтестова консультація включає збір детального сімейного анамнезу, що охоплює дані про всіх найближчих родичів (1-3 лінії) з боку матері та батька, особливо тих, хто хворів на рак, та персонального анамнезу, який містить інформацію про супутні захворювання, репродуктивну історію, вплив канцерогенів, попередні хірургічні втручання, спосіб життя і шкідливі звички. Оцінюючи ризик розвитку спадкових онкологічних захворювань, слід враховувати, що РГЗ може бути асоційований з різними спадковими синдромами, кожен із яких має специфічні генетичні маркери. Післятестове генетичне консультування проводиться після отримання результатів тесту і дає змогу оцінити ймовірність розвитку спадкової патології.

Завдяки генетичному тестуванню можна оцінити ризик розвитку спадкових форм раку, прогнозувати ймовірність виникнення онкологічного процесу у пацієнтки, визначити обсяг хірургічного втручання, персоналізувати системну терапію (наприклад, розглянути застосування інгібіторів PARP (олапарибу)), розробити репродуктивні стратегії включно з можливістю збереження фертильності та сформуванню плану подальшого онкологічного спостереження. Згідно з рекомендаціями NCCN 2025 р., будь-яка пацієнтка з РГЗ є кандидаткою для проведення генетичного консультування, під час якого буде ухвалене рішення щодо доцільності генетичного тестування. У настановах зазначено про загальні критерії, які свідчать про доцільність тестування. До них зараховують наявність родичів з відомими варіантами мутацій в генах, виявлення мутації при геномному тестуванні тканини, потребу у виборі оптимальної



системної терапії або хірургічної тактики, відповідність критеріям спадкових синдромів та персональний та/чи сімейний анамнез РГЗ, раку яєчників та ін.

До ухвалення клінічних рішень щодо генетичного тестування бажано залучати мультидисциплінарну команду: генетичного консультанта, клінічного генетика, онколога, хірурга, медичну сестру онкологічного профілю або інших медичних фахівців із досвідом роботи в галузі генетики. За даними опитування, проведеного в Україні, лише 19,8% пацієнтів із РГЗ отримали інформацію від лікаря про можливість проведення молекулярних досліджень. Важливу роль у цьому процесі відіграє інформована згода пацієнта, під час якої лікар зобов'язаний пояснити суть захворювання, можливі варіанти діагностики і лікування, очікувані переваги і потенційні ризики запропонованої терапії. Надання пацієнці повної та зрозумілої інформації дає їй змогу усвідомлено обрати оптимальну діагностичну і лікувальну тактику.

Отже, генетичне консультування хворих із раннім раком грудей – один із важливих інструментів пацієнторієнтованого менеджменту. Передтестове консультування дає можливість визначити потребу у тестуванні, а післятестове – оцінити результати та ухвалити обґрунтовані клінічні рішення. Крім того, раннє генетичне тестування сприяє вибору оптимальної стратегії лікування, прогнозуванню ризиків і покращенню результатів терапії.



Клінічний випадок HR+/HER2- РГЗ у форматі дискусії представив завідувач консультативного відділення клініки ізраїльської онкології LISOD, старший клінічний онколог Андрій Вікторович Саулов.

#### Клінічний випадок

Пацієнтка, 1990 р. н., не має хронічних захворювань, не палить. В сімейному анамнезі РГЗ у бабусі по лінії батька. У 2018 р. їй було проведено білатеральну аугментативну мамопластику з естетичною метою. У 2019 р. виконано секторальну резекцію правої молочної залози у зв'язку із хворобою Мінца. У січні 2022 р. під час самообстеження пацієнтка виявила новоутворення у правій молочній залозі. За результатами МРТ молочних залоз було виявлено зміни, характерні для мультицентричного пухлинного росту в правій молочній залозі, що поширюється на всі її зони включно з дифузними змінами соска. Також було зафіксовано стан після білатеральної аугментативної мамопластики та секторальної резекції правої молочної залози, категорію Bi-RADS 5, підозру на інфільтрацію передньої та латеральної стінок капсули імплантата, а також правобічну аксілярну лімфаденопатію.

Враховуючи молодий вік пацієнтки та наявність сімейного анамнезу, відповідно до рекомендацій NCCN, було проведено тестування на мутації BRCA. Дебют захворювання у пацієнтки за віком є додатковою підставою зарахувати її до групи високого ризику. Аналіз невідібраної популяції пацієнток із РГЗ показав, що у носіїв гермінальних мутацій BRCA пухлини частіше мали вищий ступінь злоякісності та вищий рівень проліферації Ki-67 порівняно з пацієнтками з гермінальною мутацією гену BRCA «дикого» типу або відсутністю гермінальної мутації гену BRCA (Z. Varetta et al., 2016; M. Aleskandary et al., 2015). Метааналіз десяти досліджень продемонстрував значно вищий ризик розвитку іпсилатерального РГЗ

у пацієнток із мутацією BRCA, якщо період спостереження перевищував сім років (A. Valachis et al., 2014). Дослідження M.K. Graeser et al. (2009) встановило, що мутація BRCA1 підвищує ризик контралатерального РГЗ більше, ніж мутація BRCA2. E. Evron et al. (2018) продемонстрували, що профілактичне контралатеральне опромінення молочної залози на ранніх стадіях BRCA-асоційованого раку може суттєво знизити ризик рецидиву у контралатеральній молочній залозі.

У пацієнтки за результатами секвенування нового покоління (NGS) було виявлено мутацію BRCA2 с. 2808\_2811del. У січні 2022 р. їй було встановлено діагноз «мультицентрична інвазивна карцинома неспецифічного типу правої молочної залози з мутацією BRCA2». Пухлина мала розмір 68 мм, стадію cT3m, метастази у регіонарні лімфатичні вузли (cN1), без віддалених метастазів (M0), високий ступінь злоякісності (G3), рівень проліферації Ki-67 становив 50%, рецептори естрогену і прогестерону були позитивними, а HER2/neu статус – негативним. В ізраїльській клініці було проведено тест PROSIGNA, який визначив високий ризик рецидиву. Пацієнтка пройшла неоад'ювантну хіміотерапію за схемою, що включала чотири курси антрацикліну та циклофосфаміду, після чого вона отримала дванадцять введень паклітакселу в дозі 80 мг/м<sup>2</sup>. У серпні 2022 р. було виконано білатеральну мастектомію з резекцією правого соска та аксілярною дисекцією з правого боку, а також одночасну субпекторальну реконструкцію імплантата. За результатами післяопераційного гістологічного дослідження було встановлено часткову відповідь пухлини на хіміотерапію. Залишкова пухлина мала розмір 15 мм, стадію урT1b, ураження чотирьох із восьми лімфатичних вузлів (урN2a), середній ступінь злоякісності (G2), відсутність пухлинної інвазії в лімфатичні судини (LV0), наявність периневральної інвазії (Pn1) та позитивний край резекції (R1). У вересні було виконано додаткове висічення тканин у зоні резекції, після чого вдалося досягти негативного краю резекції (R0).

Лікування було проведено відповідно до рекомендацій NCCN. Із жовтня по листопад 2022 р. пацієнтка отримала ад'ювантну ПТ на ложе правої молочної залози та шляхи лімфовідтоку, загальна осередкова доза становила 50 Гр у 25 фракціях. З вересня 2022 р. було розпочато гормональну терапію, що включала прийом летрозолу та введення лейпрореліну у дозі 3,75 мг один раз на 28 днів. Із січня 2023-го по січень 2024 р. пацієнтка отримувала олапариб (Лінпарза) у дозі 300 мг двічі на добу щодня. У березні 2024 р. до схеми лікування було додано абемацикліб у дозі 150 мг двічі на добу, курс запланований на два роки. Від оварієктомії пацієнтка утримується.

Згідно з рекомендаціями NCCN, олапариб показаний як ад'ювантна терапія протягом одного року пацієнтам із гермінальною мутацією BRCA1/2 за умови, що їхній бал за шкалою CPS+EG становить 3 і більше, а також якщо залишається резидуальна пухлина. Ця шкала використовується для прогнозування перебігу захворювання після неоад'ювантної хіміотерапії, враховуючи клінічну стадію перед лікуванням, патологічну відповідь після терапії, рецепторний статус пухлини та ступінь ядерної атипії. Враховуючи, що у пацієнтки показник становив 3 бали, їй було призначено олапариб у якості ад'ювантного лікування. Дослідження показали, що застосування олапарибу покращує виживаність без ознак інвазивного захворювання та метастатичного процесу у пацієнтів з раннім BRCA-асоційованим РГЗ.

Також встановлено, що він знижує ризик локальних і регіонарних рецидивів, розвитку контралатерального інвазивного процесу та інших первинних пухлин, не пов'язаних із молочною залозою. Профіль безпеки олапарибу відповідав даним попередніх досліджень. Найпоширенішими побічними ефектами були нудота, втома, анемія та блювання, при цьому анемія третього ступеня спостерігалася у понад 5% пацієнтів (A.N.J. Tutt et al., 2021; C.E. Geyer Jr et al., 2022).

Отже, раннє визначення BRCA-статусу відіграє важливу роль у виборі стратегії лікування та покращенні прогнозу для пацієнтів із РГЗ. Дослідження OlupriA стало першим, яке продемонструвало клінічні переваги застосування інгібіторів PARP у якості ад'ювантної терапії у пацієнтів із HER2-негативним BRCA-асоційованим РГЗ із високим ризиком. Ад'ювантна терапія олапарибом протягом одного року дала змогу знизити ризик розвитку інвазивного захворювання або смерті на 37% та збільшити частку пацієнтів без ознак інвазивного процесу через чотири роки на 7,3% порівняно із плацебо.



У межах заходу доповідь, присвячену клінічному випадку BRCA1/2-асоційованого інвазивного тричі негативного РГЗ (ТНРГЗ), у форматі дискусії презентувала хіміотерапевт, клінічний онколог Спеціалізованого мамологічного центру (м. Київ) Ганна Василівна Хмель.

ТНРГЗ є високоагресивним підтипом, що становить 10-15% серед усіх випадків раку молочної залози. Найчастіше цей підтип діагностують у жінок перменопаузального віку (40-50 років). Він характеризується високим ступенем злоякісності, підвищеним ризиком рецидиву та схильністю до метастазування у життєво важливі органи. Біля 46% пацієнтів із ТНРГЗ мають віддалені метастази, а середня тривалість життя після метастазування становить лише 13,3 місяця. Попри високу чутливість до хіміотерапії ТНРГЗ залишається найбільш агресивним підтипом РГЗ, а п'ятирічна виживаність становить приблизно 30% (S. Schrodi et al., 2021). Частота виявлення гермінальних мутацій у генах BRCA1/2 залежить від підтипу РГЗ. У пацієнтів із ТНРГЗ мутації BRCA1 трапляються значно частіше, ніж у пацієнтів із HR+/HER2-пухлинами. Згідно з результатами дослідження, приблизно 17% пацієнтів із ТНРГЗ мають мутацію BRCA1, тоді як частота мутацій BRCA2 серед пацієнтів із HR+/HER2 становить 7% (C. Winter et al., 2016).

#### Клінічний випадок

Пацієнтка, 1987 р.н., із обтяженим генетичним анамнезом: у її матері було діагностовано Са яєчників до 37 років. У 2019-2020 рр. жінка отримала комбіноване лікування щодо раку лівої молочної залози (ТНРГЗ) cT2 (mf) – pT1 pN1-pN0(0/18) cM0, Es 0%, Pr 0%, HERneu-, Ki-67- 69%. Вона пройшла неоад'ювантну хіміотерапію (4 курси АС (адриаміцин + циклофосфамід) + 4 курси доцетакселу), після чого їй виконано підшкірну мастектомію зліва з одномоментною реконструкцією та проведено післяопераційний курс ПТ.

Згідно з настановами ESMO 2024 р., у молодих жінок із новоутворенням обов'язково проводять двобічну мамографію, УЗД молочних залоз і регіонарних лімфатичних вузлів, МРТ у особливих випадках із подальшою трепан-біопсією. У разі підтвердження злоякісності й обтяженого генетичного

анамнезу – імуногістохімічне дослідження та тестування на гермінальні мутації BRCA1/2. Також рекомендовано КТ і МРТ головного мозку, оскільки ця група пацієнтів має високий ризик метастазування у ЦНС. Цій пацієнці не було проведено тестування на виявлення гермінальних мутацій BRCA.

У 2022 р. пацієнтка народила дитину, а в січні 2023 р. виконала редукційну мамопластику правої молочної залози. Регулярно проходила обстеження та КТ. У вересні 2023 р. за результатами УЗД у правій молочній залозі виявлено утворення 26,7×22,8 мм та 22,3×21,7 мм. КТ органів грудної клітки, черевної порожнини та таза з контрастом не виявила вторинних уражень. Проведена трепан-біопсія новоутворення, морфологічно підтверджена помірно диференційована (G2) інвазивна карцинома правої молочної залози. Імуногістохімічний аналіз показав негативний статус ER, PR, HER2neu та Ki-67- 40%. 11 жовтня 2023 р. методом NGS виявлено патогенну мутацію BRCA1. Діагноз встановлено 15.10.2023 р.: мультицентрична Са правої молочної залози cT2 cN0 cM0, BRCA1 (ER-, PR-, HER2neu-, Ki-67- 80/40%), стадія 2A. Пацієнтка отримала неоад'ювантну поліхіміотерапію (12 введень паклітакселу в монорежимі), проте відмовилася від карбоплатину через страх перед можливими ускладненнями. 24 січня 2024 р. виконана підшкірна мастектомія правої молочної залози з лімфодисекцією та видаленням венозної порт-системи. За результатами патогістологічного аналізу від 5 лютого 2024 р. виявлено інвазивну карциному неспецифічного типу з ознаками лікувального патоморфозу урT1a урN0(0/4) LV11 Pn0 R0, за результатами імуногістохімічного дослідження негативний статус ER, PR, HER2neu, Ki-67- 1%. За RCB-системою (0,702 RCB-1) відповідь на лікування була вираженою, а залишкова пухлина становила 1,5 мм. У березні 2024 р. проведено курс ПТ, а з 27 лютого 2024 р. призначено олапариб у дозі 600 мг/добу. За результатами УЗД молочних залоз від 10 червня 2024 р., US Bi-RADS справа/зліва – 2/2, ознаки постпроменевого набряку та гранульом. Обстеження органів черевної порожнини не показало структурних патологій. В УЗД органів малого таза – ознаки гіперплазії слизової цервікального каналу.

На прикладі клінічного випадку була продемонстрована ефективність олапарибу, підтверджена у дослідженні OlupriA, яке продемонструвало, що ад'ювантна терапія олапарибом протягом року знижує ризик розвитку інвазивного захворювання або смерті на 37% і сприяє збільшенню кількості пацієнтів без ознак інвазивного захворювання або смерті протягом чотирьох років на 7,3% порівняно із плацебо. Ад'ювантна терапія олапарибом призвела до збільшення тривалості життя пацієнтів і зниження ризику смерті на 32%. Профіль безпеки олапарибу був подібний до результатів попередніх досліджень. Більшість зазначених небажаних явищ були 1-го або 2-го ступеня тяжкості та піддавалися корекції (A.N.J. Tutt et al., 2021).

Отже, своєчасне визначення статусу мутації BRCA1/2 є критично важливим для вибору оптимальної тактики лікування і покращення довгострокових результатів у пацієнтів із РГЗ. Генетичне тестування дає змогу персоналізувати підхід до терапії, а терапія олапарибом значно покращує прогноз, знижуючи ризик рецидиву та смертності. Інтеграція генетичних досліджень у клінічну практику відкриває нові можливості для персоналізованої онкології.

О.В. Єфіменко, генеральна директорка ДНП «Національний інститут раку», м. Київ

# Онкологія в Україні: підсумки 2024 року

В Україні галузь охорони здоров'я є ключовим стратегічним пріоритетом державної діяльності. Минулого року забезпечення якості медичних послуг зазнало чималих випробувань. Якщо раніше на медичну систему суттєво вплинула пандемія COVID-19, тепер війна змінила підходи до лікування онкологічних пацієнтів. Однак система онкологічної допомоги продовжує розвиватися, незважаючи на виклики.

Головними завданнями 2024 р. стали збереження та адаптація онкологічної системи до умов війни. Попри внутрішнє переміщення пацієнтів і втрати матеріальної бази, пов'язані із руйнуваннями та окупацією територій, українська медична система продовжує надання допомоги.

- **Відновлення інфраструктури:** відбувається реконструкція пошкоджених онкологічних закладів, з'являються мобільні діагностичні пункти.
- **Підтримка пацієнтів:** реалізуються програми безкоштовного лікування для переміщених осіб та пацієнтів із постраждалих регіонів.
- **Інновації:** упровадження у діагностиці новітніх технологій, таких як штучний інтелект, та сучасні методи лікування допомогли підвищити якість медичної допомоги.



Генеральна директорка ДНП «НІР» Олена Єфіменко з пацієнтами

Завдяки зусиллям уряду, міжнародних партнерів і громадських ініціатив Україна змогла не лише втримати систему онкологічної допомоги, а й підвищити її ефективність. Збереження цих тенденцій є ключовою метою на наступний рік.

**Сформовано Національну стратегію контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 р. та затверджено план дій з її реалізації на період до 2025 р.**

## Поглиблений аналіз ключових аспектів стратегії

- **Профілактика та інформування населення:** первинна профілактика, зменшення впливу факторів ризику (куріння, шкідливі звички, нездорове харчування, недостатня фізична активність), розроблення та впровадження ефективних інформаційних кампаній про здоровий спосіб життя і важливість профілактичних оглядів.
- **Вакцинація:** проведення вакцинації проти вірусів, пов'язаних із розвитком онкологічних захворювань (наприклад, вірус папіломи людини).

## Рання діагностика

- **Скринінг:** впровадження програм скринінгу для раннього виявлення онкологічних захворювань (наприклад, раку молочної залози, колоректального раку).
- **Доступність діагностичних процедур:** забезпечення доступності сучасних методів діагностики (МРТ, КТ, ПЕТ-КТ) для всіх верств населення.
- **Підвищення кваліфікації медичних працівників:** проведення навчальних заходів для лікарів первинної ланки з метою покращення їхніх навичок з ранньої діагностики онкологічних захворювань.

## Лікування

- **Доступність лікування:** забезпечення доступу пацієнтів до сучасних методів лікування (хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування, таргетна терапія, імунотерапія).
- **Створення мережі онкологічних центрів:** розширення мережі спеціалізованих онкологічних центрів, оснащених сучасним обладнанням.
- **Індивідуальний підхід до лікування:** розроблення індивідуальних планів лікування для кожного пацієнта з урахуванням особливостей захворювання.

## Реабілітація та паліативна допомога

- **Реабілітаційні програми:** розроблення і впровадження реабілітаційних програм для покращення якості життя онкохворих після лікування.

- **Паліативна допомога:** забезпечення паліативної допомоги пацієнтам із невиліковними формами раку.
- **Психологічна підтримка:** надання психологічної підтримки пацієнтам та їхнім родинам.
- **Дослідження:** фінансування і підтримка наукових досліджень в галузі онкології.
- **Співпраця з міжнародними організаціями:** співпраця з міжнародними науковими центрами для обміну досвідом та впровадження новітніх розробок.
- **Очікувані результати:** зниження рівня захворюваності та смертності від онкологічних захворювань. Покращення якості життя онкохворих. Збільшення тривалості життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Зменшення витрат на лікування онкологічних захворювань.

## Виклики та перспективи

- **Фінансування:** необхідність значних фінансових ресурсів для реалізації стратегії.
- **Кадри:** дефіцит висококваліфікованих фахівців в онкології.
- **Інфраструктура:** необхідність модернізації онкологічних закладів.
- **Свідомість населення:** потреба в підвищенні обізнаності населення про профілактику та ранню діагностику онкологічних захворювань.
- **Інформування:** поширення інформації про стратегію та її цілі.
- **Доброчинність:** підтримка благодійних організацій, що борються з раком.
- **Контроль виконання:** контроль за виконанням стратегії та обґрунтування пропозицій щодо її вдосконалення.

**У 2024 р. Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) значно активізувало зусилля в боротьбі з онкологічними захворюваннями.**



Проведена перша в історії інституту повністю сумісна родинна аlogenна трансплантація стовбурових клітин

## Основні напрямки роботи МОЗ у 2024 р.

- **Фінансування та інвестиції.** Загальний бюджет на програми боротьби з онкологією зріс на 25% порівняно з 2023 р. Виділено кошти для закупівлі сучасного медичного обладнання, зокрема для променевої терапії та діагностики. Розширено державне забезпечення дороговартісними препаратами включно з імунотерапевтичними і таргетними ліками.
- **Програми ранньої діагностики.** Впроваджено масштабну програму скринінгу на раннє виявлення раку молочної залози, шийки матки та простати. Запущено мобільні діагностичні комплекси, які працюють у віддалених регіонах. У 2024 р. такі комплекси обслуговували понад 200 тис. громадян.
- **Цифровізація та технології.** Створено єдиний реєстр онкологічних пацієнтів, який дає змогу відстежувати статистику захворюваності, забезпечення ліками та ефективність лікування. Впроваджено штучний інтелект для аналізу медичних зображень, що допомогло зменшити кількість діагностичних помилок.
- **Навчання медичних кадрів:** Організовано понад 50 семінарів і тренінгів для лікарів, зокрема з новітніх методів лікування, таких як імунотерапія та таргетна терапія. Розширено програми підготовки сімейних лікарів, щоб вони могли своєчасно діагностувати онкологічні захворювання.



О.В. Єфіменко

- **Просвітницькі кампанії.** Проведено понад 100 акцій із підвищення обізнаності населення щодо профілактики раку та важливості регулярних обстежень. Випущено інформаційні матеріали, які поширювалися у медичних закладах, школах та через соціальні мережі.
- **Міжнародне співробітництво.** Україна долучилася до кількох міжнародних проєктів із боротьби з онкологією, зокрема програм ЄС, що фінансують дослідження та обмін досвідом. Отримано гуманітарну допомогу у вигляді сучасного обладнання і ліків від партнерів із Європи та США.

Завдяки зусиллям МОЗ, рівень ранньої діагностики зріс на 12%, що суттєво вплинуло на показники виживаності. У кількох регіонах (наприклад, Київській та Львівській областях) зменшилася кількість випадків пізньої діагностики завдяки доступності медичних послуг.

- **Плани МОЗ на 2025 р.:**
  - розширення мережі онкологічних центрів;
  - впровадження обов'язкового скринінгу для певних вікових груп;
  - підвищення доступності інноваційних методів лікування для пацієнтів у регіонах.

**2024 р. став важливим етапом у боротьбі з онкологічними захворюваннями в Україні. Уряд і МОЗ продовжують робити важливі кроки для покращення системи охорони здоров'я.**

## Онкологічна допомога через НСЗУ

Із квітня 2020 р. оплата за надання онкологічної допомоги здійснюється через НСЗУ. У 2024 р. **124 заклади охорони здоров'я** уклали контракти із НСЗУ на надання послуг із діагностики та лікування онкологічних захворювань, з яких:

- 38 закладів забезпечують діагностику та променеве лікування;
- 110 закладів – діагностику та хіміотерапію;
- 65 закладів – діагностику та лікування гематологічних і онкогематологічних захворювань.

Послуги з ранньої діагностики онкологічних захворювань у межах Програми медичних гарантій надавали **850 медичних закладів**. Крім того, **паліативну допомогу** забезпечували 820 закладів, з яких 660 – у стаціонарних умовах і 580 – через мобільні паліативні бригади.

У 2024 р. тарифи на основні види онкологічної допомоги були такими:

- променева терапія – 58 тис. грн за один випадок (на лінійному прискорювачі – 82 тис. грн);
- хіміотерапія – 42 тис. грн;
- лікування онкологічних захворювань у дітей – 145 тис. грн;
- лікування онкогематологічних захворювань – 80 тис. грн для дорослих та 240 тис. грн для дітей.



Мобільний консультативно-діагностичний центр ДНП «НІР»: скринінг жіночих онкологічних захворювань у віддалених від столиці громадах України

За даними НСЗУ, у 2024 р. понад **420 тис. громадян** безоплатно отримали послуги з ранньої діагностики онкологічних захворювань.

### ДП «Медичні закупівлі України»

У 2024 р. роль ДП «Медичні закупівлі України» у забезпеченні населення України лікарськими засобами та медичними виробами залишалася ключовою. Відповідно до оновленого наказу МОЗ, підприємство здійснило закупівлі за 33 напрямками включно з усіма напрямками онкології для дорослих і дітей.

### Закупівлі лікарських засобів і медичних виробів

В минулому році ДП «Медичні закупівлі України» закупило **245 позицій** лікарських препаратів і медвиробів за напрямками дорослої (125) та дитячої (120) онкології на суму 1,5 млрд грн

Серед нових препаратів, закуплених за кошти держбюджету, вперше з'явилися інноваційні засоби, зокрема пембролізумаб, брентуксимаб ведотин та венетоклакс. Для дитячої онкології додатково придбано сучасні препарати для парентерального харчування та імунотерапії.

### Заощадження та ефективність



ДП «НІР» отримало від МОЗ новітню MPT-систему Vantage Galan 3T Supreme Edition

Ефективність закупівель зросла завдяки сучасним підходам до тендерних процедур та оптимізації логістики. У 2024 р. заощаджено понад 1 млрд грн, що дало змогу додатково закупити критично важливі ліки. Наприклад:

- заощадження на препараті кабазитаксел становили 120 млн грн (78% від очікуваної вартості);
- економія на препараті фулвестрант перевищила 200 млн грн (76% від очікуваної вартості).

### Постачання та доступність

#### Станом на кінець 2024 р.:

- 70% закуплених препаратів за напрямом дорослої онкології та 50% за напрямом дитячої онкології вже розподілено між регіональними лікарнями;
- доставка препаратів здійснюється поступово, відповідно до місячного споживання та з урахуванням запасу для уникнення дефіциту.

Для забезпечення прозорості даних щодо постачань ДП «Медичні закупівлі України» вдосконалило інформаційну систему:

- Телеграм-бот [https://t.me/medpro\\_ukraine\\_bot](https://t.me/medpro_ukraine_bot).
- Аналітичний портал <https://bi.medzakupivli.com>.

### Технічне переоснащення

У межах проекту з оновлення матеріально-технічної бази медичних закладів, реалізованого разом із МОЗ, у 2024 р. закуплено 15 сучасних лінійних прискорювачів та понад 100 одиниць діагностичного обладнання. Це дало змогу підвищити якість лікування і зменшити час очікування пацієнтів на променеви терапію.

### Договори керованого доступу (ДКД)

У 2024 р. ДКД стали важливим інструментом для забезпечення інноваційних ліків для українських пацієнтів. За цей рік:

- затверджено закупівлю препаратів для онкології, таких як брентуксимаб ведотин, пембролізумаб та венетоклакс;
- укладено угоди з міжнародними виробниками, що дало змогу вперше закупити ліки для лікування рідкісних форм раку.

Соціальна кампанія «Життя на папері», організована «Коаліцією онкопацієнтів України», тривала й у 2024 р., привертаючи увагу до важливості фінансування інноваційного лікування. Захід підтримав Національний інститут раку та численні громадські організації.

### Перспективи

Плани ДП «Медичні закупівлі України» на 2025 р.:

- розширення асортименту інноваційних ліків у межах ДКД;
- збільшення обсягів закупівель діагностичного обладнання;

- посилення співпраці з міжнародними партнерами для впровадження найкращих практик у сфері медичних закупівель.

### Зміни в онкології від МОЗ України у 2024 р.

#### Розширення програми медичних гарантій:

- до Програми медичних гарантій додано нові пакети послуг, спрямовані на діагностику і лікування рідкісних форм раку (саркоми, нейроендокринні пухлини);
- бюджет на онкологічні послуги зріс на 25%, що дало змогу запровадити новітні методи лікування й зробити терапію більш доступною для пацієнтів.

#### Впровадження скринінгових програм:

- у 2024 р. стартувала Національна програма ранньої діагностики раку, зокрема молочної залози, шийки матки та колоректального раку;
- закуплено 50 одиниць сучасного мамографічного обладнання, 30 апаратів для колоноскопії, впроваджено автоматизовані системи аналізу ПАП-тестів;
- у програмі взяли участь понад 1,2 млн громадян.

#### Розвиток інфраструктури:

- успішно завершено реконструкцію 12 регіональних онкологічних центрів. Нові відділення для радіотерапії та хіміотерапії створені з урахуванням сучасних стандартів;
- придбано 10 лінійних прискорювачів та 25 ПЕТ/КТ-сканерів, що зменшило час очікування на обстеження й лікування.

#### ДКД:

- укладено 15 нових договорів для забезпечення інноваційними препаратами, які раніше були недоступними в Україні;
- придбано ліки для таргетної терапії, імунотерапії та лікування онкогематологічних хвороб.

#### Освітні ініціативи та цифровізація:

- інтегровано електронні медичні записи для онкопацієнтів у Єдину державну інформаційну систему охорони здоров'я.

#### Підтримка пацієнтів:

- розширено програми мобільних бригад паліативної допомоги, що охоплюють навіть найвіддаленіші регіони України;
- у всіх онкоцентрах доступні безкоштовні консультації психологів для пацієнтів та їхніх родин.

### Національний інститут раку

**2024 р. став для Національного інституту раку роком значущих досягнень, нових можливостей і важливих змін, інновацій та міжнародного співробітництва, що засвідчують результати нашої роботи.**



Спеціальний бункер для MPT-системи Vantage Galan 3T Supreme Edition

Насамперед йдеться про вдосконалення медичних послуг, впровадження сучасних технологій та зміцнення партнерських відносин, щоб забезпечити пацієнтам доступ до найкращих методів діагностики і лікування.

Одним із пріоритетів розвитку інституту стало оновлення матеріально-технічної бази, що сприяло значному покращенню якості діагностики та терапії.

#### Новітнє діагностичне та лікувальне обладнання:

- встановлено сучасну MPT-систему Vantage Galan 3T Supreme Edition від Canon Medical, що суттєво підвищує точність діагностики;
- інстальовано новий лінійний прискорювач Elekta Harmony, який відповідає світовим стандартам променевої терапії.

#### Реконструкція відділень:

- завершуємо ремонт відділення клінічної онкології завдяки державним коштам;
- завершено капітальний ремонт Відділу клініко-біохімічних та імунологічних досліджень з допомогою благодійників;
- оновлено ендоскопічне відділення завдяки підтримці ФК «Динамо»;



ДНП «НІР» отримало від МОЗ сучасний лінійний прискорювач ELEKTA Harmony

- у відділенні дитячої онкології після капітального ремонту відкрито шість палат, ігрову кімнату та інклюзивний простір (реалізовано за підтримки БФ «Запорук», GlobalGiving, Soletterre).

Щиро дякуємо благодійникам за їхню підтримку!

#### Міжнародні партнерства:

- підписано меморандуми про співпрацю з Інститутом Густава Руссі (Франція) та Інститутом онкології (Молдова), що надає нові можливості для розвитку онкології в Україні;
- делегація НІР відвідала провідні онкологічні центри Франції та розробила програму співпраці, яка включає підготовку інституту до вступу в Організацію європейських інститутів раку (ОЕСІ), стажування українських онкологів у Франції.

#### Науково-освітня діяльність:

- 36 співробітників пройшли навчання у провідних клініках світу,
- 52 виступи на міжнародних конгресах,
- 142 спеціалісти є членами міжнародних професійних організацій,
- опубліковано 48 статей у базах Scopus та WoS, 28 статей у інших наукометричних базах;
- шість кандидатів наук згідно з Указом Президента України № 485/2024 отримали державні стипендії за вагомий внесок у науку (чотири дворічні стипендії і дві довчні);
- двом спеціалістам присвоєно звання «Почесний професор»;
- кількість інтернів зросла до 117;
- виїзні тренінги для сімейних лікарів (за підтримки ПРООН): п'ять практичних конференцій у Чернівці, Дніпрі, Полтаві, Харкові та Миколаєві;
- лекції провідних онкологів, майстеркласи та тренінги з маршрутизації пацієнтів.

#### Пацієнтоорієнтованість:

- створено сучасний кол-центр (53 200 прийнятих дзвінків, 29 947 записів на прийом);
- збільшено кількість адміністраторів;
- впроваджено безкоштовний застосунок «Турбота24» для підтримки онкопацієнтів та їхніх родин;
- відкрито кабінети стоматотерапії та знеболення;
- скорочено час очікування на запис МРТ/КТ.

#### Досягнення у лікуванні:

- перша родинна трансплантація кісткового мозку;
- у Відділенні трансплантації кісткового мозку проведено першу повністю сумісну родинну алогенну трансплантацію стовбурових клітин;
- пацієнтка з агресивною Т-лімфобластною лімфомою успішно пройшла лікування завдяки донорству її сестри.

**Скринінг та доступність медичних послуг.** Мобільний діагностичний центр провів скринінгові заходи у віддалених громадах:

- Баришівська багатопрофільна лікарня (вересень) – 586 пацієнток, 2 386 медичних послуг;
- Київська обласна лікарня відновного лікування (Миронівка, жовтень) – 437 пацієнток, 1 295 медичних послуг;
- с. Степанці, Черкаська область (листопад – грудень) – 394 пацієнтки, 1 070 медичних послуг.

#### Медична допомога військовим:

- спільно з БО «Фонд милосердя та здоров'я» передано два реанімобілі для Госпіталю ветеранів війни (м. Дніпро) та медичного підрозділу 3-ї окремої штурмової бригади ЗСУ;
- автомобілі також використовуються для евакуації поранених на Донецькому та Харківському напрямках.

### Погляд у майбутнє

Ми пишаємося досягненнями 2024 р. і продовжимо розвивати онкологічну допомогу в Україні, впроваджувати інновації та розширювати міжнародну співпрацю.

**Разом ми змінюємо життя! Ми впевнені, що попереду – нові успіхи, спрямовані на захист і покращення життя наших пацієнтів.**

# Сучасний ландшафт інноваційних технологій в оптимізації якості життя онкохворих



В.Ф. Чехун

**Інтенсивний розвиток постгеномних технологій спонукає до перегляду сучасної стратегії подолання проблем онкологічних хворих. Нова парадигма ґрунтується на знаннях про можливості корекції молекулярно-генетичних процесів на основі засад прецизійної медицини. Ключова роль у реалізації такого підходу належить сучасним інноваційним можливостям, серед яких особливе місце посідають омікс-технології. Зародження симбіозу медико-біологічних і кібернетичних технологій, спрямованого на оброблення інформаційних баз даних, стає суб'єктом процесу пізнання функціонування складних біологічних систем. Сьогодні задля динамічного розвитку впровадження прецизійної медицини на інноваційних засадах варто сконцентрувати зусилля на глибокій консолідації трансдисциплінарних підходів, які здатні формувати алгоритм нового ринку медичних послуг, спрямованих на підвищення якості життя.**

З огляду на інтенсивний розвиток постгеномних технологій гірка статистика про неухильний ріст онкопатології зобов'язує науковців та клініцистів переглянути сучасну стратегію приборкання однієї із найскладніших медико-біологічних проблем сучасності. За даними ВООЗ, підстав для оптимізму щодо зменшення захворюваності в найближчому майбутньому немає, а смертність від раку продовжуватиме істотно зростати [1].

В Україні цю проблему поглиблює Велика війна з агресором. Ризики зростання онкопатології посилюватимуться не лише через значне локальне забруднення довкілля канцерогенними сполуками внаслідок вибухових та численних пожежних процесів (екотоксичні фактори), а й з огляду на дистрес воєнного часу, який тригерить механізми ментального і фізичного здоров'я, що індукує розвиток патологічних процесів. Уже сьогодні цей процес стрімко набирає нових обертів: онкопатологія вражає не лише літніх людей, її фіксують у молодшому віці, а агресивність перебігу хвороби зростає [2-4].

Неухильне прагнення вітчизняної та світової онкологічної спільноти обмежити розвиток негативних наслідків злоякісного процесу особливо чітко простежується протягом останнього пів століття. В 70-ті роки минулого століття великі сподівання покладались на швидке вирішення проблем раку після відкриття механізмів функціонування онкогенів, за яке автори цих досліджень Девід Балтімор, Ренато Дульбекко і Говард Темін 1975 р. отримали Нобелівську премію. Це дало підстави з високих трибун конгресів і з'їздів того часу зазіхнути на амбітне завдання – подолати цю хворобу до 2000 р. Однак, незважаючи на інтенсивні дослідження та значні зусилля науковців і лікарів, з'ясувалось, що ця мета виявилась недосяжною в зазначений термін. Згодом, у 2003 р., оголошення сенсації про розшифрування генома знову дало підстави для оптимізму. Хоча ця подія і поглибила розуміння окремих механізмів канцерогенезу, вона не призвела до революційних зрушень у своєчасній діагностиці та лікуванні раку. Аналогічна ситуація виникла і після завершення інших метапроектів, пов'язаних із ідентифікацією онкогенома, мікробіому людини. Природа надзвичайно складного патологічного процесу стала зрозумілішою, однак нові відкриття не наблизили перемоги у вагомому протистоянні онкологічним захворюванням [5-8].

Послідовна низка «розчарувань» у подоланні раку та виникнення нових клінічних проблем, як-от резистентність до медикаментозних засобів, сприяли переосмисленню

і перегляду чинних стратегій протиракової боротьби. Варто зазначити, що на початку ХХІ ст. стало зрозуміло, що мрія про перемогу над раком є поки недосяжною і потрібен концептуальний перегляд наявних пріоритетів. Замість наміру остаточно подолати хворобу фахівці дедалі частіше почали говорити про концепцію хронізації злоякісного процесу та концентрацію зусиль на покращенні якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

Хоча ЯЖ – багатофакторна економіко-філософська категорія, що постійно еволюціонує і характеризує матеріальну та духовну комфортність існування людей, водночас однією із ключових одиниць її виміру є медико-біологічний термін – тривалість життя. Саме тому вважається, що ЯЖ – це міра, яка має об'єднувати тривалість і якість життя. ЯЖ охоплює всі людські відчуття від насолоди до страждань включно із впливом факторів довкілля [9].

Особливого розуміння потребує оцінювання ЯЖ у хворих на рак на різних етапах їхнього лікування, коли фізичне, ментальне і соціальне здоров'я потрапляє в зону особливої турбулентності. Через це запровадження низка додаткових параметрів, які значно ускладнюють його характеристику [10-12].

На сьогодні існує достатньо багато моделей, які дають змогу оцінювати ЯЖ пацієнтів, включно із індексами ВООЗ, Карновського, Вільсона і Клірі, Дейкерса та ін. [13]. Ці моделі охоплюють широкий спектр проблем пацієнтів включно з їхнім віком, статтю, симптомами хвороби, характеристиками навколишнього середовища, освіти, умов життя і праці, суспільства, соціальних факторів, фінансового становища, лікування тощо. Тобто кожний із зазначених факторів здатен суттєво позначитися на ЯЖ пацієнта, а нехтування будь-чим із цього переліку може значно впливати на виживаність і тривалість життя пацієнта і насамперед позначиться на якості його життя.

Вивчення зазначеної теми потребувало проведення аналізу динаміки кількості наукових публікацій у базах даних PubMed за пошуковим запитом «вимір ЯЖ». За останні два-три роки їхня чисельність зростає. Але це не стосується ЯЖ онкологічних хворих – тут загальна картина виявилась гнітючою (рис. 1). Так, згідно з даними A. Rizzo et al., у 2021 р. оцінювання ЯЖ в численних клінічних дослідженнях відсутнє частково чи взагалі, не обговорюється у 72,2% випадків [14].

Саме тому постають аж ніяк не риторичні запитання щодо оцінювання ЯЖ, які

здатні вплинути на зміну пріоритетного показника у боротьбі з викликами, що породжують злоякісні новоутворення:

1. Чи можливо в еру зародження парадигми новітньої медицини, яка базується на прецизійних принципах, занижувати роль ЯЖ або ж ігнорувати взагалі цей один із ключових показників ефективності надання спеціалізованої медичної допомоги?
2. Чи існують сучасні інструменти, здатні ефективно застосовуватись у формуванні мультидисциплінарної моделі ЯЖ?
3. Чи спроможне людство наблизити терміни подолання проблем раку?

Важливо зазначити, що в основі сучасного тренду нової парадигми, з одного боку, закладені знання і можливості корекції молекулярно-генетичних процесів у конкретної людини, а з іншого боку, сучасна структура світової економіки вбачає в кожному індивідумі носія бюджетотворюючого процесу – прибутку. Збіг інтересів у залученні можливостей медицини і економіки піднімає на новий рівень значення показників ЯЖ.

Ключова роль у реалізації такого підходу належить сучасним інноваційним технологіям. Серед них особливе місце посідають омікс-технології, які здатні забезпечити отримання унікальних показників та провести аналіз перебігу молекулярно-генетичних процесів на різних рівнях системної біології [15, 16].

Якщо недавно параметри ЯЖ вимірювали на підставі даних історії хвороби, загальних клінічних обстежень, факторів ризику, рентгенографії тощо, сьогодні є можливості користуватись колосальним арсеналом стандартизованих параметрів, отриманих на засадах функціональної геноміки, епігеноміки, транскриптоміки, інтерфероміки, протеоміки, метаболоміки, глікоміки, ліпідоміки, біоміки, флексоміки, які дають змогу характеризувати структуру окремих білків, їхніх сайтів зв'язування, ініціацію та трансдукцію сигнальних каскадів тощо. Арсенал наявних інноваційних технологій як ключовий інструмент реєстрації функцій складних ієрархічних систем глибокої обробки і аналізу даних лежить в основі алгоритму впровадження прецизійної медицини [17, 18].

Дефініція терміна «прецизійна» чи «персоналізована» медицина визначає такий підхід до профілактики, діагностики і лікування пацієнта, як революційний стрибок, який ґрунтується на наукових знаннях про перебіг молекулярно-біологічних процесів.

Вважають, що введення цього терміна у сферу медичної діяльності відбулося в перехідний період – між ХХ і ХХІ ст., коли світ побачила монографія К.К. Jain «Personalized Medicine», видана 1998 р. [19]. Однак не зайве згадати найбільш відомого лікаря античності – Гіппократа, який в центр мистецтва лікування завжди ставив людину, а не хворобу.

Такий підхід сприяє значно ширшому розумінню природи злоякісного процесу, ідентифікації нових маркерів, а також потенційних мішеней впливу лікарських засобів. Фіксація якісних і кількісних мутацій, транслокацій та інші зміни, що проявляються у процесах гіпо- чи гіперекспресії окремих генів, формує унікальний молекулярний профіль пухлинного вогнища.

Виникнення змін в рівні експресії генів значною мірою обумовлене порушенням в програмі їхнього епігенетичного регулювання завдяки зміні статусу метилювання ДНК, що супроводжуються і гіпометилюванням генома загалом, і гіперметилюванням промоторів окремих генів [20]. Модифікація експресії генів є не лише однією із причин злоякісної трансформації клітин, але і фактором, що впливає на інвазію, метастазування та відповідь на медикаментозну терапію. На сьогодні доведено, що варіабельність цих процесів впливає на формування екстрацелюлярного матриксу, структуру стромальної компоненти пухлин, васкуляризацію, кількість і типи клітин імунної системи, фактори мікрооточення, метаболічні особливості, які одночасно можуть стримувати і провокувати прогресію злоякісного процесу [21-24]. Стрімкий прогрес в дослідженнях механізмів епігенетичної регуляції дав змогу ідентифікувати унікальність регуляторних можливостей мікроРНК. Доведено, що ці малі некодуючі молекули РНК формують проліферативну активність клітин, їхню диференціювання, процеси сигнальної трансдукції, апоптичної програми і навіть поведінка як диригенти глобалізації взаємовідносин пухлини та організму [25-27].

Індивідуальні варіабельності процесів пухлинного мікрооточення та активності метаболічних процесів в організмі загалом значною мірою можуть впливати на ефективність фармакотерапевтичних засобів. Відомий вислів англійського поета Александра Поупа, що «кожна людина відрізняється від іншої і з кожним днем відрізняється сама від себе», має стати визначальним в дотриманні принципів прецизійної медицини.

Значний вплив на формування та прогресію пухлинного вогнища відіграє функціональний мікробіом, що останнім часом здобув таємниче визначення «блукуючий орган», який містить в собі значну кількість додаткових маркерів і мішеней, що можуть бути спрямовані на удосконалення технологічних інновацій в онкологічних дослідженнях дорожньої карти ЯЖ пацієнта [8]. К.Р. Khondarar et al. розробили технологію низькоїнвазивного і водночас високотехнологічного виявлення біомаркерів раку. Їхня

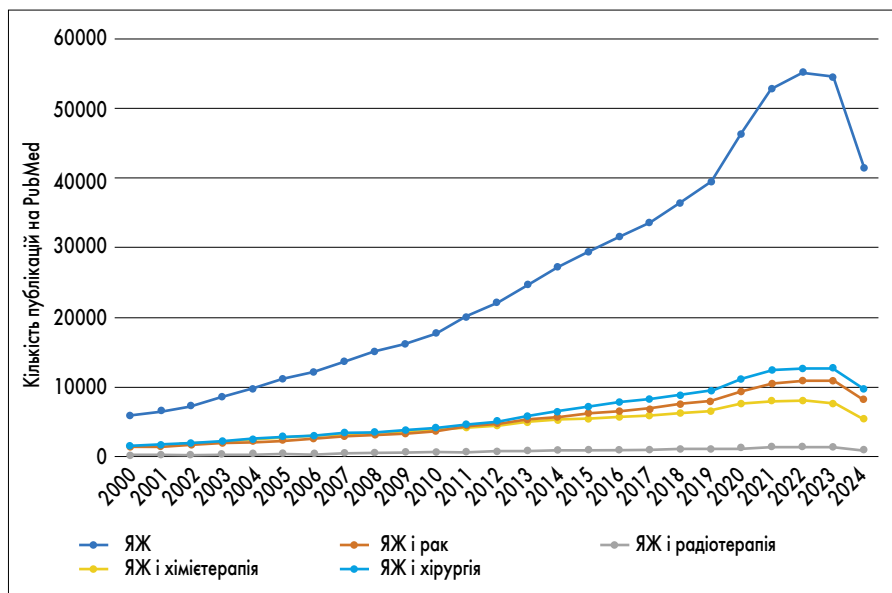


Рис. 1. Наукові публікації у системі PubMed за пошуковими запитами

ідентифікація за допомогою мікрофлюїдного чіпування, явища, запозиченого з до-вколишнього світу природи, трансформує фантастику в реальність [16].

Сьогодні інноваційні технології стають рутинним інструментом доказової медицини, заповнюючи простір інтуїтивної медицини, яка переважно базувалась на засадах симптомомплексів та інтегральних методів діагностики. Рух у напрямку переваг інноваційних технологій є лише проявом роботи злагодженого механізму, який базується на молекулярно-генетичних омікс-технологіях і є предтечею розвитку і впровадження парадигми прецизійної медицини, що здатна долати численні проблеми на шляху покращення ЯЖ хворим [28-30].

Завдяки омікс-технологіям доступними є не лише характеристика структурно-функціонального стану білків, ліпідів та їхньої кооперативної взаємодії, але і визначення імунного репертуару в пухлинному вогнищі, який здатен створити передумови для прецизійної імунотерапії завдяки активації власної імунної системи пацієнта, спрямованої на знищення ракових клітин. Проте досі не враховувались співвідношення численних клітинних, хемокіноактивних ростових та інших факторів, на основі яких виникла можливість розділяти новоутворення на «холодні» та «гарячі» їхні варіанти. «Холодні» пухлини характеризуються низькою імуногенністю і мляво реагують на імунотерапію, тоді як «гарячі» пухлини більш чутливі до індукторів протипухлинного захисту. Оскільки імунотерапія є високовартісним методом, то це має значення для підвищення ЯЖ не лише завдяки вибірковості дії препарату, але і для економічної ефективності лікування [31].

В контексті персоналізованого підходу у загальній стратегії оптимізації лікування

особливо актуальним стає питання індивідуалізованого харчування онкологічних хворих, оскільки вікові параметри і фактори ендогенної та екзогенної інтоксикації можуть суттєво впливати на фармакокінетичний прогрес. Відомий вислів Теофраста Парацельса щодо їжі як ліків або отрути набуває особливого значення для онкологічних хворих. На сьогодні існує чимало рекомендацій щодо профілактичного харчування, однак бракує специфічних дієтичних раціонів для пацієнтів при різних нозологічних формах раку, стадіях розвитку злоякісного процесу та особливо в умовах дії засобів терапії. Ігнорування значення харчового раціону для онкологічних хворих викликає додаткові турбулентні процеси, що провокує виражені метаболічні стреси в організмі хворого. Розроблення і впровадження індивідуальних харчових стратегій може значно впливати на ефективність лікування та якість життя пацієнтів [32-34].

Однак стрімке зростання знань про молекулярно-генетичні та загально-біологічні процеси потребує глибокого аналізу та синтезу отриманої інформації і розроблення алгоритму їхнього ефективного застосування. Оптимальна модель використання ресурсу, який формується на стику системної біології і теорії складних систем, особливості яких складно пояснити з погляду окремих компонентів, можлива лише за умов залучення сучасних технологій штучного інтелекту (ШІ). ШІ здатен поєднати та гармонізувати результати омікс-технологій (геноміки, епігеноміки, транскриптоміки, інтерфероміки, протеоміки, метаболоміки, біоміки) і визначити ієрархію алгоритму прецизійної медицини на нинішньому етапі розвитку і знань міждисциплінарної кооперації. Можна стверджувати, що умовно шляхи Гіппократа, Арістотеля, Рене Декарта, винахідника

ЗАГАЛЬНА  
СТАТИСТИКА

Розмір ринку (2022)

\$ 68,7 млрд

Розмір ринку (2032)

\$ 184,8 млрд

CAGR (2023-2032)

10,6%

РЕГІОНАЛЬНА  
СТАТИСТИКА

Північна Америка

Частка від загального ринку

43,8%

СЕГМЕНТАРНА  
СТАТИСТИКАТерапевтичний сегмент  
Частка від загального ринку

71,7%

Сегмент ринку раку молочної залози  
Розмір ринку (2022)

\$ 14,6 млрд

Клінічний сегмент  
Розмір ринку (2032)

\$ 81,6 млрд

Рис. 2. Поточний стан і прогнози зростання ринку прецизійної медицини в наступному десятилітті  
CAGR – зведений річний темп зростання [42].

Роберта Гука, дослідника Альберта Кунса, автора і засновника сучасної кібернетики і науки управління Норберта Вінера перетнулись на етапі реалізації раціонального цілеспрямованого бачення системи управління функціональним станом людини [35-37].

Зародження симбіозу медико-біологічних і кібернетичних наук, спрямованого на обробку інформаційних баз даних, завдяки імітаційним програмам одночасно сприймається і як об'єкт досліджень, і як суб'єкт процесу пізнання функціонування складних біологічних систем. Такі можливості дають змогу обробляти великі обсяги баз даних, уникати втрати інформації, непомітної для людського ока, та генерувати значно більші обсяги інформації, необхідної для пошуку оптимального рішення. Поєднання можливостей інструментів ШІ із кількісною та якісною ідентифікацією молекулярно-генетичних і структурно-функціональних особливостей клітинних компонентів може бути гарним прикладом оптимізації діагностики злоякісного процесу та ефективності вибору прецизійної терапії. Саме тому вдосконалення діагностики новоутворень, моніторингу їхнього перебігу та вибору засобів терапії в площині використання сучасних інструментів ШІ стає надзвичайно перспективною інноваційною технологією в клінічній практиці. Сьогодні засоби цифрової патології – технологічна вимога в розвитку персоналізованої медицини, яка зосереджена на продовженні тривалості та покращенні ЯЖ пацієнтів. В структурі дизайну обстеження та вибору стратегії прецизійної медицини обсяг досліджень із залученням ШІ стрімко збільшується. Завдяки впровадженню інноваційних технологій значно зростають можливості проведення скринінгу виникнення злоякісного процесу на етапах його

доклінічного прояву, створення роботизованих технологій дистанційного нагляду, покращення рівня ефективності терапії і розширення платформи впровадження пілотних проектів підвищення тривалості та якості життя [38-40].

Прецизійна медицина на засадах ШІ до 2030 р. охоплюватиме великі популяції населення, що дасть змогу завдяки дизайну та аналізу результатів клінічної геноміки, можливо, уже на основі оновлених версій 3D-формату виважено оцінювати стан пацієнта та спокійно ухвалювати ефективні рішення, щоб тривалість і якість життя подолали показники гіркої статистики нинішнього часу [41].

За даними досліджень, ринок прецизійної медицини Північної Америки, Європи, Азіатсько-Тихоокеанського регіону у 2023 р. становив біля 50%, а розмір його обсягів у попередньому році – 70 млрд дол. За прогнозами дослідників, до 2032 р. він має сягнути понад 180 млрд дол. Показники зростання ринку на 10,6% свідчать про стрімку динаміку впровадження парадигми прецизійної медицини (рис. 2) [42].

Сьогодні задля динамічного розвитку впровадження прецизійної медицини на засадах інноваційних технологій варто сконцентрувати зусилля на глибокій консолідації трансдисциплінарних підходів, які здатні формувати алгоритм нового ринку медичних послуг високої ЯЖ онкологічних хворих. В цьому проекті варто передбачити розвиток шляхів досягнення мети завдяки залученню широкого кола стейкхолдерів, імплементації і використанню сучасних інструментів, а також забезпечити глибоку аналітику і оцінювання можливих перспектив та наявних бар'єрів для ухвалення виважених рішень.

## НОВИНИ МОЗ

В Україні запровадять систему трансплантації  
тканин за європейськими стандартами

Кабінет Міністрів ухвалив постанову, яка врегулює трансплантацію тканин в Україні. Відповідні зміни внесені до Закону України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» з урахуванням євродиректив і виконання положень Угоди про асоціацію між Україною та ЄС щодо трансплантації тканин.

Рішенням уряду визначено порядок вилучення, зберігання, тестування, обробки і використання тканин для трансплантації, а також вимоги до їхньої якості. Такий вид допомоги включатиме пересадку фрагментів кісток, сухожиль, зв'язок, судин, серцевих клапанів та інших структур опорно-рухового апарату і серцево-судинної системи.

«Попри повномасштабну війну ми робимо все можливе, щоб такий високотехнологічний вид

медичної допомоги, як трансплантація, продовжував розвиватися... Сьогодні трансплантація людських тканин є тим напрямом медицини, який інтенсивно розвивається і надає широкі можливості для лікування досі невиліковних хвороб. Ми працюємо над тим, щоб українці мали доступ до найсучасніших медичних технологій, які раніше були доступні лише за кордоном», – наголосив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками відповідатиме за ведення реєстру медичних закладів, які надають тканини, і госпітальних банків тканин, а також за моніторинг побічних реакцій і можливих ускладнень після трансплантації.

Наразі в Україні трансплантацію тканин не проводять, проте близько 20 тисяч українців щороку потребують таких операцій. Для порівняння,

щорічно у США виконується понад 2,5 мільйона трансплантацій тканин. У Європі цю потребу забезпечують госпітальні банки тканин, які акумулюють та передають донорські матеріали до медичних установ.

Запровадження подібної системи в Україні дасть змогу рятувати життя пацієнтів, які потребують трансплантації тканин, і забезпечить якість та безпечність анатомічних матеріалів для запобігання передачі захворювань.

Нагадаємо, трансплантація – важлива галузь медицини, що дає шанс на життя багатьом українцям, які не мають іншого вибору. Кожна людина може написати згоду на донорство органів. Її потрібно віддати трансплант-координатору опорної лікарні чи в центр трансплантації.

<https://moz.gov.ua>

# Лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи: у фокусі уваги — карфілзоміб

1 листопада 2024 р. відбулася онлайн-трансляція засідання гематологічного клубу Dr. Reddy's у форматі дискусійного клубу. Захід став унікальною можливістю для лікарів поділитися досвідом щодо лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи і отримати відповіді на питання стосовно застосування нового і перспективного препарату — карфілзомібу (Корліса®).



Розпочав захід **Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ**

«Феофанія» ДУС (Київ), виголосивши доповідь «Карфілзоміб через призму сучасних гайдлайнів лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи»

Порівнюючи криві загальної виживаності та виживаності без прогресії при дифузній В-великоклітинній лімфомі і множинній мієломі (ММ), він зазначив, що для дифузної В-великоклітинної лімфоми крива двофазна: спочатку різке зниження, після чого — чітке плато. Тобто, ймовірно, є дві популяції хворих: ті, що гинуть попри докладені зусилля, і ті, які, отримуючи сучасну терапію, виживають і одужують. Криві для ММ виглядають зовсім інакше, адже хвороба має чітку етапність у своєму розвитку у вигляді рефрактерності і рецидивів. Тож лікарям треба мати в арсеналі велику кількість препаратів, які можна поступово застосовувати на різних етапах прогресії хвороби. З досвіду і даних клінічних досліджень відомо, що лікування кожного наступного рецидиву супроводжується зменшенням кількості пацієнтів, які реагують на лікування. Спостерігається чітка тенденція, що з рецидивом після кожної нової лінії терапії втрачається до 50% відповіді [1]. Але з огляду на те, що препаратів стає чимраз більше, постає питання, чи краще зберігати препарати на наступний рецидив, чи вже зі старту застосовувати найкращі можливості і наймогутнішу «артилерію».

Згідно з рекомендаціями світових експертів, за наявності найпотужніших препаратів слід застосовувати їх якнайшорше. Так вдасться зберегти більше життів і досягти триваліших відповідей на терапію. Зважаючи на велику кількість препаратів, маємо обирати з тих, які асоціюються із кращим прогнозом для пацієнтів, а також визначати хворих високого ризику, щоб насамперед на них втрачати наявні ресурси.

У визначенні **високого ризику при ММ** враховують:

- низку цитогенетичних аномалій, таких як  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ,  $t(14;20)$ ,  $del(17p)$ ,  $gain/amp(1q)$ ;

- лабораторні фактори, такі як ISS III (зниження рівня альбуміну/підвищення  $\beta 2$ -мікроглобуліну), підвищення лактатдегідрогенази;
- клінічні ознаки (плазмоклітинна лейкемія, екстремедулярне ураження, вік);
- функціональний високий ризик, який визначається після ініціальної терапії (первинна рефрактерність, швидка прогресія протягом 18 місяців після встановлення діагнозу).

Згідно з нещодавною версією стратифікаційної системи mSMART 3-го перегляду чітко показана функціональна несприятливість, зокрема рецидив через 12 місяців після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин або прогресія протягом 1-го року після встановлення діагнозу, як параметр, що визначає мієлому високого ризику [2].

Визначення високого ризику часто є суб'єктивним і залежить від застосованого протоколу лікування. Консенсус Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group — IMWG) визначає високий ризик як медіану виживаності менше трьох років для кандидатів на трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин і менше двох років для не кандидатів [3].

Під час визначення лінії терапії дуже важливою є формалізація стану пацієнта. Так, IMWG визначає як критерії для прогресуючої хвороби збільшення на  $\geq 25\%$  від найнижчої точки  $\geq 1$  із цього переліку:

- М-білок у сироватці крові/сечі (абсолютне підвищення  $\geq 0,5$  г/дл та  $\geq 200$  мг/24 год. відповідно);

- різниця між залученими і незалученими рівнями FLC (абсолютне підвищення  $> 100$  мг/л);

- плазматичні клітини ВМ (абсолютне збільшення  $\geq 10\%$ );

- нові ураження ( $\geq 50\%$  збільшення SPD  $> 1$  ураження або найдовший діаметр попереднього ураження  $> 1$  см на короткій осі);

- циркулюючі плазматичні клітини (збільшення  $\geq 50\%$  (мінімум 200 клітин/мкл), якщо лише міра захворювання).

Критерії для рецидивної/рефрактерної ММ: відповідіає критеріям IMWG для прогресуючої хвороби рецидивної/рефрактерної ММ (ppMM): прогресування хвороби під час лікування принаймні після мінімальної відповіді або прогресування хвороби  $\leq 60$  днів після останнього лікування;

- первинна рефрактерна ММ: не досягається принаймні мінімальна відповідь під час лікування;

- рецидив ММ: відповідає критеріям IMWG для прогресування хвороби, але не відповідає ppMM або первинно рефрактерній ММ [4–6].

Стосовно початку терапії рецидиву ММ спікер зазначив, що пацієнтам із клінічною прогресією/CRAB симптомами, безумовно, необхідне лікування. Ті, хто має біохімічну прогресію (без симптомів), можуть не потребувати негайного лікування або розглядатися на раціональне посилення поточної терапії [7].

**Коли необхідна терапія при ppMM:**

- клінічний рецидив — розвиток синдрому CRAB (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія або ураження кісток) — за тими самими критеріями, що й для діагностики ММ;
- екстремедулярна плазмодіома (плазматичні пухлини за межами кісткового мозку);
- швидке зростання парпротеїнів (абсолютно показана терапія порятунку при подвоєнні рівня М-протеїнів на  $\geq 1$  г/дл у сироватці крові або на  $\geq 500$  мг на 24 години в сечі, за двома послідовними аналізами).

Щодо доцільності переоцінки факторів ризику: наскільки їхня поява впливає на більш віддалених етапах хвороби? Дуже показовий приклад набуття генетичних аномалій на 1-й хромосомі. У пацієнтів, які і під час первинної діагностики, і під час рецидиву не мали набуття на 1-й хромосомі, спостерігали кращі показники щодо загальної виживаності, на відміну від хворих, що мали набуття генетичних аномалій на 1-й хромосомі ще з етапу первинної діагностики або набули їх під час рецидиву. Тобто, за наявності ресурсів, перегляд цитогенетичних маркерів є доцільним під час рецидиву захворювання [8].

Сьогодні в Україні збільшується доступність препаратів для лікування ММ і, крім бортезомібу, маємо в арсеналі також іксазоміб, карфілзоміб. Лікування рецидиву ММ стає дедалі складнішим через збільшення кількості варіантів лікування та комбінацій. Сучасна терапія передбачає застосування триплетів препаратів. Леналідомід і бортезоміб дедалі частіше застосовують як терапію першої лінії у схемі Rvd із подальшим підтримувальним лікуванням леналідомідом. З таким анамнезом лікування карфілзоміб більшою мірою розглядається проти рецидиву захворювання. Для лікування другої лінії у пацієнтів із рецидивом захворювання на лікуванні леналідомідом застосовують такі варіанти на основі карфілзомібу:

- карфілзоміб+дексаметазон;
- карфілзоміб+леналідомід+дексаметазон;
- даратумумаб+карфілзоміб+дексаметазон;
- ізатуксимаб+карфілзоміб+дексаметазон.

Карфілзоміб, як і бортезоміб, зв'язується з хімотрипсиноподібною субодиницею протеасому, але, на відміну від бортезомібу, карфілзоміб зв'язується із цим сайтом необоротно, що забезпечує його більш стійке пригнічення. Карфілзоміб є більш активним, ніж бортезоміб, щодо резистентних до бортезомібу клітинних ліній. З додаткових ефектів:

бортезоміб також пригнічує серинову протеазу HtrA2/Omi, що відповідальна за виживання нейронів. Карфілзоміб, навпаки, її не пригнічує, що потенційно відносно зменшує виникнення і прояви периферичної нейропатії при його застосуванні.

Перше, що слід зробити під час планування терапії хворих із рецидивом, — це оцінити, наскільки вони реагували на той чи інший клас препаратів на попередніх етапах. Відсутність рефрактерності або рефрактерність до леналідоміду є визначальним елементом ухвалення рішення, тому що підтримка леналідомідом в першій лінії є частішою. Тож якщо на підтримці леналідомідом відбулася прогресія — маємо вважати, що цей препарат не працює. Карфілзоміб в цьому разі є важливим складником триплетів, рекомендованих до призначення.



**Лесья Миронович Лукавечкий, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (Львів), представив доповідь «Якість життя**

хворих як невід'ємна складова у лікуванні пацієнтів із рецидивами множинної мієломи».

Рекомендована стратегія лікування ММ базується на проведенні чи непроведенні трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. Цей вибір ґрунтується на багатьох факторах, що їх кожен лікар має оцінити разом із хворим для надання ефективного лікування, яке би пацієнт міг добре переносити та повернутися до попередньої якості життя.

На вибір терапії ММ, крім стану пацієнта, його віку, супутніх захворювань, оцінювання ризику хвороби, зокрема цитогенетичного статусу, попереднього лікування, стилю життя, впливають також доступність ліків та фінансова «токсичність». Останні два фактори особливо актуальні для України, тому з наявних можливостей слід обирати найефективніший, максимально безпечний і з доброю якістю життя режим лікування.

Сучасна терапія ММ потребує адекватного оцінювання її ефективності. Раніше критерієм якісно проведеної терапії вважали повну відповідь, але з появою нових опцій для діагностики як головної мета лікування починає розглядатися позитивний/негативний статус мінімально залишкової хвороби (МЗХ). **Що використовують для визначення МЗХ (–) або МЗХ (+):**

- в кістковому мозку — аналіз генетичної послідовності та проточну цитометрію нового покоління;
- в периферичній крові — визначення вільної ДНК і виявлення М-протеїну через імунофіксацію та/або електрофорез і мас-спектрометрію.

Дослідження ІКЕМА показує, що, залежно від статусу МЗХ, спостерігається триваліший або коротший час відповіді на лікування — виживаності без прогресії: чим глибший негативний статус МЗХ, тим довше хвороба залишається без прогресії [9]. За даними метааналізу 14 досліджень (1 273 пацієнти), негативна МЗХ покращує прогноз у хворих із ММ [10]. Однак, як показав аналіз досліджень MAIA та ALCYONE, важливішим для оцінювання прогнозу хвороби і подальшого життя пацієнта є не так негативний статус МЗХ, як тривалість його утримання [11].

При рецидиві ММ доводиться інтенсифікувати терапію для підвищення її ефективності, але найважливіше, що не кожний пацієнт може витримувати інтенсивну терапію зі збереженням прийнятної якості життя.

В Україні зареєстровані препарати різних класів, які можуть бути застосовані для інтенсифікації лікування ММ. Але насправді ММ — грізне онкологічне захворювання, і, обираючи

терапію, слід знаходити баланс, зважуючи, з одного боку, небажані явища від лікування, з іншого — ефект від терапії. В «ідеалі» лікування має давати максимальний результат при мінімальних можливих ускладненнях, але в реальній практиці це, на жаль, не завжди так.

Далі спікер коротко розглянув можливість застосування інгібітора протеасому нового покоління карфілзомібу. Препарат пригнічує протеасому активність, стримує протеасому від переробки зайвих білків, що приводить до накопичення білка всередині пухлинної клітини. Наслідком цього є апоптоз останньої: пухлинна клітина просто розривається від накопичених білків і гине [13].

У дослідженні ENDEAVOR порівнювали режими карфілзоміб+дексаметазон та бортезоміб+дексаметазон у пацієнтів із ppMM [14]. При застосуванні першої комбінації виживаність без прогресії була вдвічі більшою: спостерігали зниження на 47% ризику прогресування захворювання без смерті. Загальна виживаність була на 7,6 місяця довшою, а ризик смерті знизився на 21%. Згідно з висновком дослідників, комбінація карфілзоміб+дексаметазон продемонструвала статистично і клінічно значущу перевагу при рефрактерно-резистентній ММ над схемою бортезоміб+дексаметазон, із двократним покращенням медіани виживаності без прогресії. Крім того, карфілзоміб мав сприятливий профіль ризику та користі. Ці дані свідчать, що карфілзоміб є потенційно найкращим у своєму класі агентом для лікування зазначеної форми захворювання.

Лукавечкий зазначив, що більшості пацієнтів із ММ як початкову терапію призначають схему на основі бортезомібу. Постає питання, що краще призначати пацієнтам, які не відповідають на лікування бортезомібом. Тоді **карфілзоміб справді становить опцію, що дає змогу подолати резистентність, яку спостерігають під час застосування бортезомібу, не погіршуючи водночас якості життя.** Тож для бортезоміб-рефрактерних пацієнтів відтепер доступна схема карфілзоміб+леналідомід+дексаметазон.

В Україні карфілзоміб зареєстрований і доступний під назвою **Корліса®**. Препарат відповідає інноваційному карфілзомібу за такими показниками, як дозування, час розведення, профіль домішок, рН та профіль осмолярності.

Отже, **метою терапії ММ є досягнення і утримання МЗХ(–)**. За статусом МЗХ модифікують інтенсивність лікування відповідно до «вразливості» пацієнта та якості його життя. Але навіть досягнення МЗХ(–) не дає гарантії від рецидиву ММ, тому необхідна адаптація терапії до біологічного стану пацієнта й особливостей його хвороби. Майбутнє в лікуванні захворювання належить малотоксичним (таргетним) лікувальним опціям.



**Наступний спікер — Юрій Степанович Кароль, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення гематології з ліжками інтенсивної терапії ВП «5-а лікарня» ТМО 2, провідний лікар-гематолог клініки гематології Doctor Smart (Львів),**

у своєму виступі розповів про практичний вибір терапії у пацієнтів із рецидивною ММ.

Він навів основні історичні факти у вивченні ММ і нагадав, що захворювання являє собою злоякісну трансформацію плазматичних клітин, при якій останні малігнізуються і ростуть безконтрольно, витісняючи нормальні клітини у кістковому мозку, та виробляють аномальні антитіла — протеїн, високий рівень якого є характерною ознакою ММ. Симптоми ММ різноманітні, причому у більшості пацієнтів вони можуть не з'являтися на початку захворювання. Хвороба може починатися безсимптомно, потім раптово почати викликати серйозні ускладнення, деякі з яких можуть бути небезпечними для життя. Відповідно діагностика часто є пізньою, що ускладнює терапію.

Відповідаючи на озвучене попереднім колегою запитання щодо вибору терапевтичної опції у разі відсутності відповіді на лікування





## **TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.**

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

### **R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:**



ГАСТРО-  
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



**ОНКОЛОГІЯ**



РІДКІСНІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ  
ДЕРИВАТАМИ  
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

### **ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:**

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини



**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:  
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua)

© ТОВ «Такеда Україна» травень 2024. Всі права захищені.

«ТАКЕДА» та  є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».



VV-MEDMAT-105311  
На правах реклами





# Ефективність іксазомібу в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі в реальній клінічній практиці

## За результатами дослідження REMIX

**Рецидивна/рефрактерна (р/р) множинна мієлома (ММ) залишається складним викликом у клінічній практиці, оскільки майже у всіх пацієнтів згодом розвиваються рецидиви захворювання. Це обумовлює необхідність розроблення нових терапевтичних опцій і оптимізації наявних схем лікування, особливо для літніх та ослаблених пацієнтів.**

**Іксазоміб (ІХА) – перший пероральний інгібітор протеасом, який в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (Rd) був схвалений для лікування р/р ММ на основі результатів реєстраційного дослідження TOURMALINE-MM1. Однак ефективність і безпека цієї комбінації в реальній клінічній практиці, особливо у специфічних підгрупах пацієнтів, потребували додаткового вивчення. Дослідження REMIX – найбільше проспективне дослідження реальної практики (n=376), яке підтвердило ефективність ІХА-Rd з медіаною виживаності без прогресування (PFS) 19,1 місяця та загальною частотою відповіді (ORR) 73,1%.**

Серед багатьох методів лікування, доступних для пацієнтів із р/р ММ, нещодавно з'явилися нові перспективні терапії [1, 2]. Вони надають пацієнтам додаткові терапевтичні можливості для відповіді на неминучі рецидиви під час еволюції захворювання [3].

ІХА – перший пероральний препарат у своєму класі. Він був схвалений в Європі та США в комбінації з Rd для лікування р/р ММ після першої лінії терапії на основі результатів клінічного дослідження III фази TOURMALINE-MM1 [4], що проводилось у популяції пацієнтів, які отримали в середньому 1 попередню лінію лікування [1-3], і продемонструвало значно довшу медіану PFS при застосуванні ІХА-Rd порівняно з плацебо-Rd (20,6 проти 14,7 місяця; коефіцієнт ризику [HR] 0,74, p=0,01) та значно підвищену ORR з обмеженою додатковою токсичністю і збереженням якості життя [5].

Як і стосовно багатьох нових хіміотерапевтичних засобів, вибір призначення ІХА базується на пошуку балансу між ефективністю, токсичністю та характеристиками пацієнта включно з віком, слабкістю або цитогенетичними аномаліями.

При ранньому рецидиві вибір лікування значною мірою орієнтується на рефрактерність до леналідоміду та/або бортезомібу. У популяції пацієнтів похилого віку оцінка слабкості та супутніх захворювань також значно впливає на вибір лікування [6-9]. У разі ослабленої популяції наявність повністю пероральної комбінації може мати велике значення. Крім того, було підраховано, що значна частина типових пацієнтів із р/р ММ (приблизно 40%) виключається з клінічних досліджень, через що перенесення результатів клінічного розроблення в реальну практику стає невизначеним [9-11]. Отже, визначення найбільш відповідних послідовностей лікування для кожного пацієнта, враховуючи їхні характеристики і використовуючи переваги кожної лінії терапії, потребує більшого розуміння в реальній практиці [8, 12, 13]. Необхідні дослідження реальної клінічної практики для узагальнення результатів на реальні популяції [14, 15].

Метою неінтервенційного дослідження REMIX для оцінювання використання ІХА в реальній практиці є отримання додаткових даних із використання в неселективній популяції пацієнтів із р/р ММ.

### Матеріали та методи

#### Дизайн дослідження

REMIX – неінтервенційне, проспективне, багаточентрове дослідження, проведене у Франції за участю пацієнтів із р/р ММ, які отримували пероральну форму ІХА в комбінації з Rd в умовах реальної клінічної практики. Рішення про лікування ІХА-Rd ухвалювалося на розсуд лікаря. Ведення пацієнтів здійснювалося відповідно до стандартної практики в кожному центрі.

Придатність для участі дорослих пацієнтів визначало отримання ІХА-Rd після щонайменше 1 попередньої лінії хіміотерапії відповідно до короткої характеристики продукту кожного препарату, і ІХА мав бути розпочатий одночасно з Rd. Якщо леналідомід був розпочатий більш ніж за шість тижнів до ІХА, це вважалося неодноразовим і пацієнт виключався з первинного аналізу. Пацієнти проспективно включалися протягом перших чотирьох місяців після початку ІХА-Rd. Вони спостерігалися щонайменше 24 місяці (максимум 49,5 місяця) або до кінця дослідження чи смерті, залежно від того, що ставалося раніше, відповідно до стандартної практики центру.

#### Кінцеві точки дослідження

Первинним показником була медіана виживаності без прогресування (mPFS) та показники PFS, оцінені на 12, 18, 24 та 36 місяців. PFS визначалася як часовий інтервал від дати першої дози ІХА до дати прогресування захворювання або смерті, залежно від того, що ставалося раніше. Вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність (OS), визначену як часовий інтервал від дати першої дози ІХА до дати смерті, на 12, 18, 24, 36, 42 та 48 місяців, тривалість відповіді (DoR), визначену як часовий інтервал між найкращою відповіддю на лікування до прогресування або смерті, залежно від того, що ставалося раніше, серед пацієнтів із принаймні частковою відповіддю (PR), та кінцеві точки, засновані на показниках відповіді (RR): повна відповідь (CR), дуже добра часткова відповідь (VGPR), PR та показники стабільної хвороби (SD). Загальна частота відповіді (ORR) поєднувала CR, VGPR та PR.

Кінцеві точки безпеки включали частоту побічних явищ (AE), серйозних побічних явищ (SAE), пов'язаних з лікуванням AE і SAE, та AE, що призвели до припинення лікування.

#### Оцінювання та збір даних

Дані збиралися кожні три місяці протягом перших двох років, потім кожні шість місяців до кінця дослідження, відповідно до стандартної практики. Дослідник оцінював терапевтичну відповідь включно із рефрактерним статусом до леналідоміду (26, або ж 6,9% пацієнтів були зареєстровані як рефрактерні до леналідоміду, хоча це був критерій невиключення) та прогресування захворювання, відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG) [16], як у звичайній практиці в кожному центрі (без централізованого огляду). Дані з безпеки збиралися в межах 30 днів після

прийому останньої дози лікування. Припинення лікування залежало від рішення дослідника. Після ІХА-Rd збиралися дані про подальші терапії та статус виживаності. Цитогенетичні аномалії пацієнтів, статус за шкалою продуктивності Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) та Міжнародною системою стадіювання (ISS) не проводились рутинно в усіх центрах, але збиралися при ініціації ІХА-Rd, коли були доступні. Супутні захворювання оцінювалися за допомогою індексу коморбідності Чарлсона, а слабкість – за допомогою спрощеної шкали слабкості на основі віку, індексу коморбідності Чарлсона та ECOG-PS [17].

#### Розмір вибірки та статистичний аналіз

Аналізи проводились у придатній для дослідження популяції.

Базові характеристики пацієнтів, відповідь та дані з безпеки підсумовувалися за допомогою описової статистики. Якісні дані представлені як числа з відповідними відсотками. Кількісні дані – як середні значення зі стандартним відхиленням (SD) та/або медіана з міжквартильним розмахом (IQR). Була вказана кількість пацієнтів із відсутніми даними. Відсутні дані не замінювалися.

Аналіз часу до події (PFS, OS, тривалість лікування та DoR) оцінювався за методом Каплана – Меєра, 95% ДІ розраховувалися за формулою Грінвуда. Різниця у виживаності порівнювалися у підгрупах за допомогою логрангового тесту. Пацієнти, що досі живі, без прогресування захворювання наприкінці дослідження, цензурувалися на дату їхньої останньої оцінки захворювання. Пацієнти без оцінок відповіді або прогресування на дату закриття бази даних були виключені з аналізу на основі цих даних.

PFS, OS та ORR оцінювалися загалом та в підгрупах за лініями лікування (L2, L3 та L4+), віковими групами (<80 років проти ≥80 років), слабкістю (слабкі проти неслабких), попереднім застосуванням леналідоміду, часовим інтервалом між останнім прийомом леналідоміду та ІХА-Rd (≤12 місяців проти >12 місяців), нирковою недостатністю на основі кліренсу креатиніну при ініціації (>50 мл/хв, 30-50 мл/хв, ≤30 мл/хв), аутологічної трансплантацією стовбурових клітин (ASCT), супутніми захворюваннями (шкала Чарлсона) та цитогенетичними аномаліями на початку (стандартний ризик (SR) проти високого (HR), визначеного як del(17p), та/або t(4;14), та/або t(14;16)). Очікувалось, що у дослідженні візьмуть участь 500 пацієнтів. Розмір вибірки 250 пацієнтів на підгрупу забезпечив би точність 6,2% при описі результатів дослідження.

#### Результати

##### Пацієнти

У дослідження REMIX було включено 376 пацієнтів, які розпочали ІХА одночасно з Rd між серпнем 2017-го та жовтнем 2019 р. в 60 активних центрах-учасниках: 197 під час періоду співчуливого доступу та 179 після цього. З аналізу були виключені 32 пацієнти: 29 – через те, що леналідомід був розпочатий більш ніж за 1 місяць до ІХА, два пацієнти – бо ІХА-Rd не був розпочатий, та один пацієнт, який не завершив візит включення.

Демографічні характеристики пацієнтів та характеристики захворювання підсумовані в таблиці 1. На момент початку лікування ІХА-Rd медіанний вік становив 71 рік і 69 (18,4%) пацієнтів мали 80 років або більше. Серед 209 пацієнтів із доступними даними 18,2% пацієнтів мали статус ECOG ≥2 включно із чотирма пацієнтами (1,9%) з ECOG=3 (жодного пацієнта з ECOG=4). Також у досліджуваній популяції 48,8% були слабкими і 62,8% мали принаймні одне супутнє захворювання.

Показник Чарлсона, лінії лікування, цитогенетичні аномалії та часові інтервали від діагностики до початку ІХА-Rd були подібними у вікових групах, за винятком показника слабкості (≥80 років: 96,7% та <80 років: 35,9%).

#### Попередня терапія та попереднє застосування леналідоміду

Попередні терапії перед початком ІХА-Rd описані в таблиці 2. Більшість пацієнтів (227, або ж 60,4%) отримали лише 1 попередню лінію терапії. ІХА-Rd призначався як друга лінія у 60,0% пацієнтів, третя лінія – у 18% та четверта і подальші лінії – у 22%. Більшість пацієнтів (344, або ж 91,7%) раніше лікувалися бортезомібом, і 244 (65,1%) мали попередню імуномодулюючу терапію, з яких 39,2% мали досвід застосування леналідоміду і 42,4% – талідоміду. 52 (14%) пацієнти отримували даратумумаб.

Продовження на стор. 18.

Таблиця 1. Демографічні характеристики пацієнтів та характеристики захворювання	
Показник	Всі пацієнти (n=376)
Медіана віку на початок ІХА-Rd (роки) (IQR)	71 (65,0-77,5)
≥75 років, n (%)	133 (35,4)
≥80 років, n (%)	69 (18,4)
Чоловіча стать, n (%)	185 (49,2)
Індекс Чарлсона, n (%)	
0	246 (65,4)
1-2	100 (26,6)
3-4	21 (5,6)
≥5	9 (2,4)
ECOG на початок ІХА-Rd, n (%)	n=209
0	69 (33,0)
1	102 (48,8)
≥2	38 (18,2)
Спрощена шкала слабкості на початок ІХА-Rd, n (%)	n=283
Слабкі	138 (48,8)
Неслабкі	145 (51,2)
Тип М протеїну, n (%)	
IgG	211 (56,1)
IgA	81 (21,5)
Відсутній	58 (15,4)
Інший	9 (2,4)
Дані недоступні	20 (5,3)
Тип легких ланцюгів, n (%)	
Каппа	257 (68,4)
Лямбда	112 (29,8)
Дані недоступні	7 (1,9)
Цитогенетичні особливості на початок ІХА-Rd, n (%)	
Стандартного ризику	167 (44,4)
Високого ризику	45 (12,0)
Дані недоступні	164 (43,6)
Медіана часу від діагнозу (роки)	4,0
Лінія терапії на початок ІХА-Rd, n (%)	
L2	227 (60,4)
L3	68 (18,1)
L4+	81 (21,5)
Кліренс креатиніну (мл/хв) на початок ІХА-Rd, n (%)	n=304
>50	238 (78,3)
30-50	43 (14,1)
≤30	23 (7,6)

# Ефективність іксазомібу в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі в реальній клінічній практиці

## За результатами дослідження REMIX

Продовження. Початок на стор. 17.

### Початок IXA-Rd

Більшість пацієнтів (90,4%, n=340) розпочали IXA у повній дозі – 4 мг/день, тоді як решті, 36 пацієнтам, було призначено 3 мг/день або менше. Початкова добова доза леналідоміду варіювалася від 25 мг у 61,3% пацієнтів (n=228) до 20 мг у 4,0% (n=15), 15 мг у 16,9% (n=63) та 10 мг або менше у 17,7% (n=66) із них. Дексаметазон призначався з IXA-R у добовій дозі 40 або 20 мг у 52,7% (n=195) та 43,0% пацієнтів (n=159) відповідно.

### Ефективність

Після медіани спостереження 28,7 (мін. 0,4-49,5) місяця від включення пацієнтів до кінця дослідження або смерті, залежно від того, що сталося раніше, у 226 із 358 (63,1%) пацієнтів відбулося прогресування або смерть. Під час аналізу один пацієнт був втрачений для спостереження, 17 пацієнтів не мали

оцінки прогресування захворювання, але були досі живі і не були включені в аналіз PFS (n=358).

Оцінки PFS за Капланом – Меєром показані на рисунку (А-Г). mPFS становила 19,1 місяця (95% ДІ [15,9-21,5]) у загальній популяції (рис. А), 21,5 місяця (95% ДІ [19,2-24,8]) у пацієнтів, які отримували IXA-Rd як другу лінію лікування, 21,9 місяця (95% ДІ [16,2-28,7]) як третю лінію лікування та 5,8 місяця (95% ДІ [4,8-9,4]) як четверту або подальші лінії лікування відповідно, p<0,01 (рис. Б).

mPFS становила 19,1 місяця (95% ДІ [15,9-21,9]) у пацієнтів молодших 80 років і 17,4 місяця (95% ДІ [10,8-23,0]) у пацієнтів віком 80 років і старших, p=0,06 (рис. В). mPFS була значно нижчою у слабких пацієнтів порівняно із неслабкими (14,6 місяця (95% ДІ [10,8-21,3]) проти 21,5 місяця (95% ДІ [17,0-29,1]), p<0,01, рис. Г). mPFS була подібною у пацієнтів із попередньою ASCT (19,8 місяця (95% ДІ [14,3, 24,8]) та 17,8 місяця (95% ДІ [14,4-21,5]), p=0,30) або в підгрупах із супутніми захворюваннями (з попередніми супутніми

захворюваннями: 19,5 місяця (95% ДІ [12,8-24,0]) та без супутніх захворювань: 18,8 місяця (95% ДІ [15,3-21,9]), p=0,67). Щодо цитогенетичних аномалій, mPFS становила 21,2 місяця (95% ДІ [14,7-25,6]) у групі стандартного ризику, 19,8 місяця (95% ДІ [16,4-29,0]) у групі високого ризику та 15,4 місяця (95% ДІ [11,6-21,0]) у групі без оцінки, p=0,07).

Оцінена дослідником ORR становила 73,1% при IXA-Rd. Найкраща відповідь була CR у 14,5% пацієнтів, VGPR у 30,5%, PR у 28,1% та SD у 10,6% пацієнтів з доступною оцінкою відповіді (n=331). ORR була подібною у вікових групах: 72,4% у пацієнтів <80 років і 76,8% у пацієнтів ≥80 років. ORR була вищою, коли IXA-Rd приймався у другій або третій лінії (80,3% та 70% відповідно), і нижчою під час прийому в четвертій лінії або пізніше (54,4%). У досліджуваній популяції медіана DoR оцінювалася у 10,9 місяця (95% ДІ [8,7-14,8]).

На момент цього аналізу медіана OS ще не була досягнута. Оцінена частота OS становила 82,2% (78,3; 86,1) на 12 місяців, 71,6% (67,0; 76,3) на 24 місяці, 58,3% (52,6; 63,9) на 36 місяців, 55,4% (49,4; 61,5) на 42 місяці та 52,4% (44,2; 60,5) на 48 місяців. У підгрупі пацієнтів, які лікувались у четвертій лінії або пізніше, медіана OS становила 18,5 місяця (95% ДІ [11,0, 33,7]). У пацієнтів старших 80 років медіана OS становила 31,6 місяця (95% ДІ [23,0, не досягнуто]).

### Ефективність та попереднє застосування леналідоміду

При фокусуванні на другій та третій лініях (n=272) mPFS була подібною у пацієнтів, що раніше лікувались леналідомідом (mPFS 19,5 місяця, 95% ДІ [14,3-28,4]), та у пацієнтів, які не отримували леналідомід (mPFS 22,6 місяця, 95% ДІ [20,0-26,7]), p=0,29 без будь-яких відмінностей у характеристиках пацієнтів в обох групах. Ці результати були подібними, коли аналіз зосереджувався на пацієнтах другої лінії (недостатньо пацієнтів для оцінювання результатів для третьої лінії).

У пацієнтів із попереднім застосуванням (n=64), коли час між останньою дозою леналідоміду та початком IXA-Rd був ≤12 місяців, mPFS становила 7,4 місяця (95% ДІ [4,9-17,8]). Вона становила 25,8 місяця (95% ДІ [15,9 – не досягнуто]), коли цей період вимивання перевищував 12 місяців (p=0,0043).

### Безпека

Зниження дози спостерігалось у 99 пацієнтів (26,4%) для IXA та у 129 пацієнтів (34,4%) для леналідоміду під час лікування. Тимчасові призупинення лікування були зареєстровані у 83 пацієнтів (22,1%) з IXA та у 80 пацієнтів (21,3%) з леналідомідом. При аналізі медіана тривалості лікування IXA становила 12,4 місяця. На момент фінального аналізу 278 (74,1%) остаточно припинили IXA та 215 (57,3%) – леналідомід. Припинення IXA було пов'язане з токсичністю у 21% (79/376) пацієнтів та прогресуванням у 34,6% (130/376) пацієнтів. Відповідно 69,6% та 75,2% пацієнтів ≥80 років та <80 років припинили IXA, з них 21,7% (15/69) та 20,9% (64/306) через побічні явища.

Побічні явища були зареєстровані у 294 пацієнтів (78,2%), які отримували IXA-Rd, включно з 54,3% пацієнтів із SAE та 40,7% із пов'язаними з лікуванням АЕ. Найчастішими пов'язаними з лікуванням АЕ (>10 пацієнтів) були діарея (13,9%), тромбоцитопенія (12,6%), нудота (8,5%), астенія (7,1%), анемія (4,4%), нейтропенія (4,4%), блювання (4,1%), периферична нейропатія (4,1%) та неуточнена цитопенія (3,4%). Частота АЕ; АЕ, пов'язаних із лікуванням; SAE та SAE, пов'язаних з лікуванням, становила 77,2%, 41,7%, 54,1% та 16,0% у пацієнтів <80 років та 82,6%, 36,2%, 55,1%, 11,6% у пацієнтів ≥80 років.

Загалом найчастішими SAE були тромбоцитопенія (12,2% пацієнтів із принаймні одним АЕ), плазмоклітинна мієлома (9,5%), смерть (7,8%), нейтропенія (5,8%), погіршення загального фізичного стану (5,4%), діарея (4,4%) та анемія (4,4%).

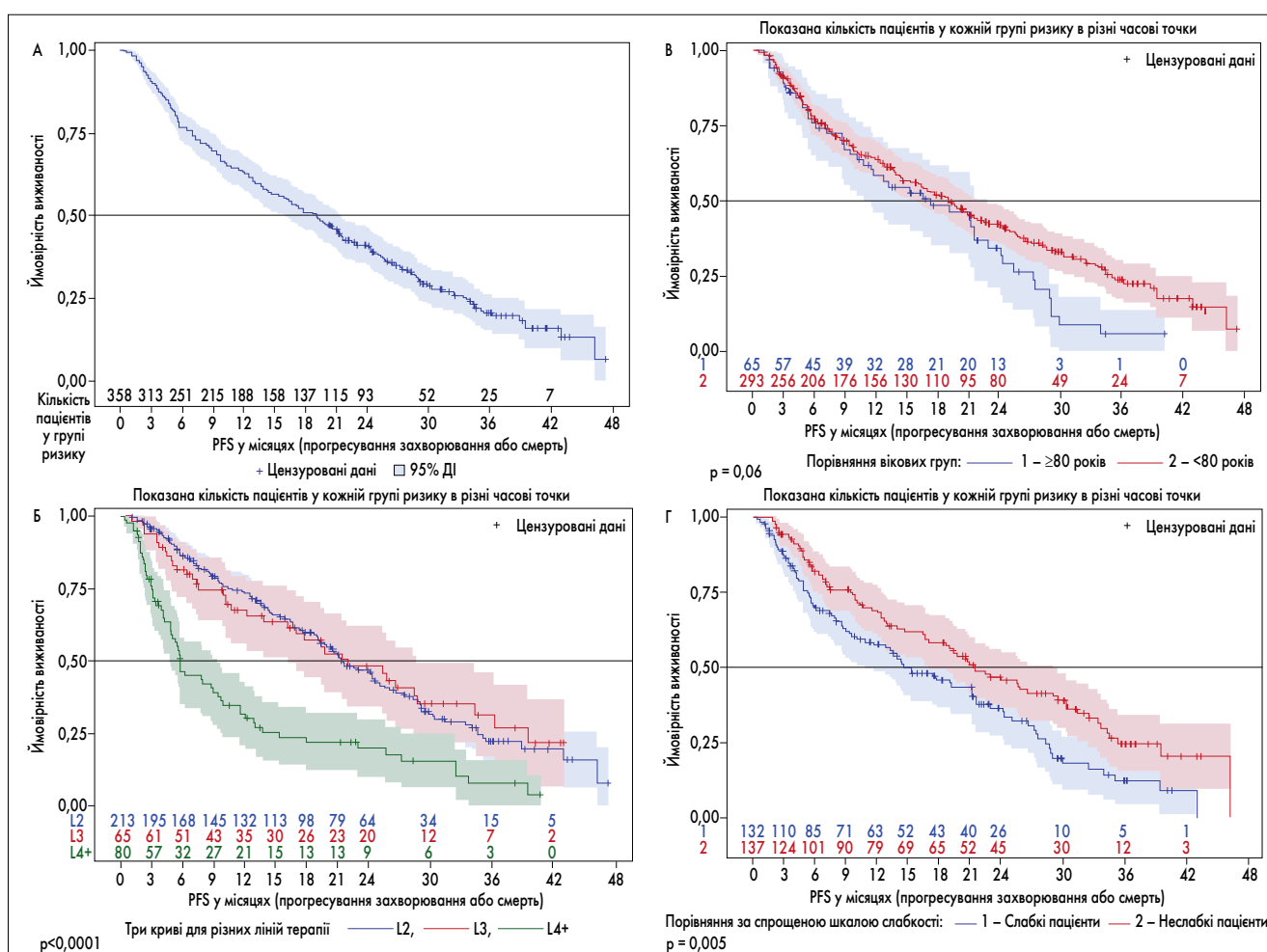
### Подальша терапія

Після припинення лікування IXA-RD серед 177 пацієнтів із доступними даними подальші терапії переважно включали помалідомід (n=99, 55,9%), даратумумаб (n=91, 51,4%), карфілзоміб (n=63, 35,6%), бортезоміб (n=60, 33,9%) та циклофосфамід (n=53, 29,9%).

**Отже, REMIX, найбільше проспективне дослідження реальної клінічної практики, підтверджує ефективність і безпеку комбінації IXA-Rd у пацієнтів із р/р MM. Результати ефективності (mPFS 19,1 місяця, ORR 73%) виявилися зіставними з даними ретроспективного дослідження TOURMALINE-MM1, незважаючи на старшу та більш попередньо ліковану популяцію пацієнтів.**

Реферативний огляд Macro M., Hulin C., Vincent L. et al. (2023). Real-world effectiveness of ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: the REMIX study. *Ann Hematol.* 2023 Aug;102(8):2137-2151. doi: 10.1007/s00277-023-05278-3.

Показник	Всі пацієнти (n=376)	Друга лінія (n=227)	Третя лінія (n=68)	≥Четверта лінія (n=81)
<b>Попередня терапія інгібіторами протеасом, n (%)</b>	349 (93,1)	210 (92,5)	60 (88,2)	79 (98,8)
Бортезоміб	344 (91,7)	207 (91,2)	59 (86,8)	78 (97,5)
Карфілзоміб	28 (7,5)	3 (1,3)	6 (8,8)	19 (23,8)
<b>Попередня імуномодулююча терапія, n (%)</b>	244 (65,1)	105 (46,3)	61 (89,7)	78 (97,5)
Леналідомід	147 (39,2)	24 (10,6)	50 (73,5)	73 (91,3)
Помалідомід	44 (11,7)	1 (0,4)	1 (1,5)	42 (52,5)
Талідомід	159 (42,4)	84 (37,0)	32 (47,1)	43 (53,8)
<b>Попередня експозиція до іншої терапії, n (%)</b>				
Мелфалан	170 (45,3)	100 (44,1)	26 (38,2)	44 (55,0)
Циклофосфамід	76 (20,3)	27 (11,9)	15 (22,1)	34 (42,5)
Даратумумаб	52 (13,9)	10 (4,4)	2 (2,9)	40 (50,0)
Бендамустин	26 (6,9)	2 (0,9)	1 (1,5)	23 (28,8)
Вінкрестин	24 (6,4)	3 (1,3)	5 (7,4)	16 (20,0)
Доксорубіцин	20 (5,3)	1 (0,4)	6 (8,8)	13 (16,3)
Панобінолат	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,8)
<b>Щонайменше одна ASCT під час попередньої терапії, n (%)</b>	167 (44,5)	88 (38,8)	37 (54,4)	42 (52,5)
<b>Остання лінія перед експозицією IXA-Rd, n (%)</b>	94 (25,1)	24 (10,6)	46 (67,6)	24 (30,0)
Медіана тривалості експозиції до леналідоміду (місяці)	17,0	18,0	16,0	17,0
<b>Медіана тривалості між леналідомідом та початком IXA-Rd (місяці)</b>	16,0	20,0	9,0	19,0
>12 місяців, n (%)	78 (59,5)	16 (69,6)	20 (47,6)	42 (63,6)
>24 місяців, n (%)	42 (32,1)	8 (34,8)	10 (23,8)	24 (36,4)
<b>Рефрактерність до леналідоміду, n (%)</b>	26 (6,9)	2 (0,9)	4 (5,9)	20 (25,0)



Рисунки А-Г: Розподіл PFS для: А) загальної популяції; Б) пацієнтів, які отримують IXA-Rd як терапію другої лінії або як терапію третьої лінії і далі; В) пацієнтів молодших 80 років і віком 80 років і старших; Г) слабких та неслабких пацієнтів

Підготувала Анна Сочнева

①

3

# Імунізація після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин: сучасний стан проблеми



**Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є важливим методом лікування багатьох онкогематологічних захворювань, який дає змогу досягти тривалої ремісії та потенційного вилікування у пацієнтів з різними формами лейкемії, лімфом та інших злоскісних захворювань системи крові. Однак пацієнти після ТГСК стають надзвичайно вразливими до інфекційних захворювань через глибоку імуносупресію, що виникає внаслідок підготовчих режимів кондиціонування та застосування імуносупресивної терапії**

**для профілактики реакції «трансплантат проти хазяїна». Тому особливою актуальністю набуває питання вакцинопрофілактики у цієї категорії пацієнтів як ключового інструменту запобігання розвитку потенційно летальних інфекційних ускладнень.**

**В межах V конференції УКАДОГ доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб і дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Федір Іванович Лапій презентував доповідь на тему «Поточний стан імунізації після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин». У своєму виступі спікер детально розглянув актуальні питання вакцинопрофілактики в контексті зростання кількості трансплантацій та погіршення епідемічної ситуації з вакцинокеруваними інфекціями в Україні.**

Проблема інфекційних захворювань у пацієнтів після ТГСК залишається надзвичайно актуальною, незважаючи на значний прогрес у розумінні імунологічних механізмів відновлення імунної системи після трансплантації та вдосконалення протоколів супровідної терапії. Статистичні дані демонструють значне підвищення ризику розвитку важких форм інфекційних захворювань у цієї категорії пацієнтів. Зокрема, спостерігається десятикратне підвищення ризику розвитку інвазивної пневмококової інфекції, що може призводити до тяжких пневмоній та септичних станів із високою летальністю.

Епідеміологічна ситуація в Україні характеризується зростанням захворюваності на вакцинокерувані інфекції. За даними 2024 р., в Україні зареєстровано біля 450 випадків кору, а лише за січень 2025 р. їхня кількість перевищила 200, що свідчить про значне погіршення епідемічної ситуації. Крім того, зареєстровано 7,5 тисяч випадків кашлюку, що також становить суттєву загрозу для імуноскомпрометованих пацієнтів.

**Особливу небезпеку для пацієнтів після ТГСК становить кір.**

Документовано летальні випадки у пацієнтів після ТГСК, які захворіли на кір через контакт із невакцинованими особами, зокрема в Закарпатській області це стало причиною смерті дитини.

## Імунологічні основи та сучасні рекомендації щодо вакцинопрофілактики

Імунологічні аспекти вакцинопрофілактики після ТГСК базуються на розумінні особливостей збереження імунітету, набутого до трансплантації, та механізмів відновлення імунної системи після процедури. При проведенні ТГСК відбувається елімінація імунної пам'яті через знищення попередньої імунної системи реципієнта, проте антитіла, вироблені до трансплантації, зберігаються протягом певного часу завдяки їхньому тривалому періоду напіврозпаду (24-28 днів). Це явище аналогічне збереженню материнських трансплацентарних антитіл у новонароджених, які можуть визначатися до 18 місяців життя.

Особливості імунної відповіді після ТГСК включають поступове відновлення різних компонентів імунної системи. Першими відновлюються антигенпрезентуючі клітини разом із дендритними та клітинами Лангерганса, які є критично важливими для ініціації імунної відповіді. Адаптивний імунітет включно з Т- та В-лімфоцитами відновлюється повільніше, що необхідно врахувати під час планування вакцинації.

Критерії імунної компетентності для проведення вакцинації базуються на результатах численних досліджень. При дотриманні певних імунологічних показників

можна досягти адекватної імунної відповіді на вакцинацію. Зокрема, дослідження демонструють 96% відповідь на вакцину проти гепатиту В та чотирикратне зростання рівня антитіл до всіх трьох типів вірусів поліомієліту за належного відновлення імунної системи.

**Важливо зазначити, що діти демонструють кращу імунну відповідь на вакцинацію порівняно з дорослими, що спостерігається і у загальній популяції, і у пацієнтів після ТГСК.**

Сучасні міжнародні рекомендації щодо вакцинації пацієнтів після ТГСК базуються на результатах численних клінічних досліджень та досвіді провідних трансплантаційних центрів. Особливо важливими є оновлені рекомендації 2023 р. щодо схем імунізації при аутологічній та алогенній ТГСК, розроблені провідними професійними асоціаціями. Ці рекомендації враховують особливості національних календарів щеплень і доступність вакцин у різних країнах. Зокрема, британські рекомендації вважаються одними з найбільш обґрунтованих завдяки потужному науковому складнику та систематичному аналізу доказової бази.

## Практичні аспекти і перспективи вдосконалення вакцинопрофілактики

Комплексний підхід до вакцинопрофілактики при ТГСК включає декілька взаємопов'язаних компонентів. Перший – імунізація кандидатів на трансплантацію, що дає змогу забезпечити певний рівень захисту в ранньому посттрансплантаційному періоді завдяки циркулюючим антитілам. Другим компонентом є рекомендації щодо вакцинації донорів, хоча їхнє значення менш суттєве порівняно з трансплантацією солідних органів. Третій, надзвичайно важливий компонент – імунізація членів родини та медичного персоналу, що створює захисний бар'єр навколо імуноскомпрометованого пацієнта. Четвертий – безпосередня вакцинація реципієнтів у відповідні терміни після ТГСК, а п'ятий – постконтактна профілактика у разі експозиції до інфекційних агентів.

Сучасні рекомендації щодо термінів вакцинації базуються на розумінні динаміки відновлення імунної системи після ТГСК. Згідно з цими рекомендаціями, донори мають бути вакциновані за чотири тижні до забору матеріалу, а реципієнти – за два тижні до трансплантації інактивованими вакцинами та за чотири тижні – живими вакцинами. У посттрансплантаційному періоді вакцинацію можна розпочинати через шість місяців для більшості інактивованих вакцин включно з вакцинами із кашлюковим компонентом, проти поліомієліту, НРV, менінгококової інфекції, НІВ та гепатиту В. Особливої уваги потребує вакцинація проти кору, паротиту та краснухи, яку рекомендовано проводити не раніше ніж через два



Ф.І. Лапій

роки після ТГСК з урахуванням стану імунної системи та відсутності ознак реакції «трансплантат проти хазяїна».

В Україні нормативна база щодо вакцинації пацієнтів після ТГСК представлена наказами МОЗ № 595 та № 551, які базуються на американських рекомендаціях, але потребують суттєвої актуалізації та адаптації до сучасних умов і можливостей української системи охорони здоров'я. Важливим кроком стало затвердження наказу № 2070 від 2019 р., який регламентує питання вакцинації осіб, що контактують з імуноскомпрометованими пацієнтами включно з реципієнтами ТГСК.

**Практична реалізація рекомендацій з вакцинопрофілактики стикається з низкою проблем, які потребують системного вирішення. Одним із ключових є питання off-label застосування вакцин, оскільки інструкції до більшості з них орієнтовані на дітей першого року життя і не містять рекомендацій щодо застосування у пацієнтів після ТГСК. Аналогічна ситуація спостерігається щодо застосування внутрішньовенного імуноглобуліну для постконтактної профілактики кору та вітряної віспи, де існують розбіжності між європейськими рекомендаціями і зареєстрованими в Україні показаннями.**

Особливої уваги потребує питання використання вакцин з ацелюлярним кашлюковим компонентом. В Україні традиційно використовується цілюклітинна кашлюкова вакцина, тоді як міжнародні рекомендації щодо вакцинації після ТГСК базуються на застосуванні ацелюлярного компонента. Відсутність досліджень щодо безпеки та ефективності застосування цілюклітинної вакцини у пацієнтів після ТГСК створює певні обмеження і потребує додаткового вивчення.

Організаційні аспекти вакцинопрофілактики включають питання забезпечення доступності вакцин та організації процесу вакцинації в умовах спеціалізованих відділень. Потребують вирішення питання фінансування додаткових доз вакцин, які не входять до календаря щеплень, можливості проведення вакцинації в умовах стаціонару, а також технічні аспекти внесення даних про вакцинацію до електронної системи охорони здоров'я, особливо коли йдеться про повторну вакцинацію, що не відповідає стандартному календарю щеплень.

Перспективи покращення ситуації пов'язані з розробленням детальних національних рекомендацій з урахуванням місцевих можливостей та особливостей системи охорони здоров'я. Важливим є затвердження цих рекомендацій на рівні МОЗ України та вирішення питань фінансування через різні механізми включно з програмами імунопрофілактики, реімбурсацією або окремими пакетами Національної служби здоров'я України. Ключовим фактором успіху є забезпечення міждисциплінарного підходу та ефективної координації роботи різних департаментів системи охорони здоров'я.

**Отже, вакцинопрофілактика у пацієнтів після ТГСК є важливим компонентом їхнього ведення, що потребує комплексного підходу та вирішення низки клінічних, організаційних і адміністративних питань. Сучасні наукові дані та міжнародні рекомендації створюють надійну основу для розроблення національних протоколів, проте їхнє впровадження потребує суттєвої адаптації до особливостей української системи охорони здоров'я і вирішення питань забезпечення доступності необхідних вакцин та організації процесу вакцинації.**

Підготувала **Олена Речмедіна**

# Ворасиденіб при IDH1- або IDH2-мутованих гліомах низького ступеня злоякісності

За результатами дослідження III фази INDIGO

**Гліоми головного мозку з мутаціями в генах ізоцитратдегідрогенази (IDH1/IDH2) 2-го ступеня злоякісності являють собою агресивні неопластичні процеси центральної нервової системи, що характеризуються несприятливим прогнозом та високими показниками летальності. Дослідження останніх років продемонстрували перспективність застосування таргетної терапії, спрямованої на пригнічення активності мутованих форм IDH1/IDH2. Особливу увагу привертає ворасиденіб – пероральний низькомолекулярний інгібітор мутованих форм IDH1/IDH2 з високою проникністю через гематоенцефалічний бар'єр, що продемонстрував значну протипухлинну активність при IDH-мутованих гліомах.**

Гліоми являють собою найпоширенішу форму первинних злоякісних новоутворень центральної нервової системи у дорослих. Відповідно до актуальної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), їхня категоризація базується на комплексній оцінці гістологічних та молекулярно-генетичних характеристик [1].

Мутації в генах IDH1 та IDH2 виявляються практично у всіх випадках дифузних гліом 2-го ступеня злоякісності у дорослих пацієнтів [2-4]. Патогенетична значимість цих мутацій полягає в продукції специфічного метаболіту 2-гідроксиглутарату, який акумулюється в пухлинній тканині та конкурентно інгібує  $\alpha$ -кетоглутарат-залежні ферменти. Це призводить до суттєвих змін у процесах гідроксиметилювання ДНК, експресії генів, клітинного диференціювання та модифікації пухлинного мікрооточення [5, 6].

Згідно з оновленою класифікацією ВООЗ, IDH-мутовані гліоми виділені в окрему нозологічну групу [1]. На основі наявності незбалансованої транслокації між хромосомами 1 і 19 (1p/19q-коделеція) виділяють олигодендрогліоми та астроцити [7, 8]. Обидва підтипи характеризуються повільним, але неухильним ростом з інфільтрацією прилеглих тканин мозку та потенціалом до малигнізації, що візуалізується при контрастному посиленні на МРТ [9, 10].

Стандартом післяопераційного лікування пацієнтів із гліомами 3-го ступеня та пацієнтів із гліомами 2-го ступеня з несприятливими прогностичними факторами є комбінована хімієпроменева терапія [11-13]. Однак, незважаючи на можливість досягнення тривалої ремісії, таке лікування не забезпечує повного одужання та асоціюється з розвитком променевої нейрокогнітивної дисфункції, хімієіндукованої гіпермутації ДНК та інших токсичних ефектів [14-16]. З метою мінімізації потенційних довготривалих токсичних ефектів терапії при веденні пацієнтів з IDH-мутованими гліомами 2-го ступеня застосовується стратегія відтермінування ад'ювантної хімієпроменевої терапії після встановлення первинного діагнозу. Натомість здійснюється динамічне спостереження із проведенням серійних МРТ-досліджень головного мозку [17-19]. Такий підхід створює можливість для оцінки ефективності нових

терапевтичних стратегій, які потенційно здатні пролонгувати період до застосування стандартної хімієпроменевої терапії, забезпечити збереження якості життя та модифікувати природний перебіг дифузної гліоми.

Ворасиденіб являє собою новий подвійний інгібітор мутантних форм IDH1/IDH2 з високою проникністю через гематоенцефалічний бар'єр [20]. Попередні клінічні дослідження продемонстрували сприятливий профіль безпеки та попередню протипухлинну активність у пацієнтів із гліомами без контрастного підсилення [21]. Періопераційні дослідження показали, що терапія ворасиденібом призводить до зниження концентрації 2-гідроксиглутарату в пухлинній тканині більш ніж на 90%, що корелює з реверсією патологічної експресії генів та епігенетичних змін [22].

## Методи

### Дизайн дослідження та рандомізація

У межах міжнародного подвійного сліпого рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження III фази проведено оцінку ефективності та безпеки ворасиденібу у пацієнтів з резидуальними або рецидивуючими IDH-мутованими гліомами 2-го ступеня. Пацієнти отримували ворасиденіб у дозі 40 мг або плацебо перорально один раз на добу в режимі безперервних 28-денних циклів. Оцінка стану проводилася в перший день кожного циклу протягом перших 36 циклів. Візити для видачі препарату та оцінки безпеки й ефективності здійснювалися згідно з протоколом дослідження. Рандомізація проводилася у співвідношенні 1:1.

### Критерії включення пацієнтів

До дослідження включалися пацієнти віком від 12 років із гістологічно підтвердженими олигодендрогліомами або астроцитомами 2-го ступеня (за критеріями ВООЗ – 2016 [29]) із централізовано підтвердженим статусом мутацій IDH1 та IDH2. Інші ключові критерії включення: показник за шкалою Карновського не менше ніж 80 балів (діапазон від 0 до 100, де нижчі бали вказують на більшу інвалідизацію), щонайменше одне попереднє хірургічне втручання (при цьому останнє втручання мало бути виконане в період від одного до п'яти років до рандомізації), відсутність іншого протипухлинного лікування гліоми в анамнезі, відсутність

Таблиця. Характеристики пацієнтів та пухлини на початковому етапі (Повний аналіз)*		
Характеристика	Ворасиденіб (N=168)	Плацебо (N=163)
<b>Вік</b>		
Медіана (діапазон) – роки	40,5 (21-71)	39 (16-65)
<b>Розподіл – n (%)</b>		
16 або 17 років	0	1 (0,6)
18-39 років	76 (45,2)	87 (53,4)
40-64 роки	90 (53,6)	74 (45,4)
≥65 років	2 (1,2)	1 (0,6)
<b>Чоловіча стать – n (%)</b>	101 (60,1)	86 (52,8)
<b>Географічний регіон – n (%)</b>		
Північна Америка	86 (51,2)	107 (65,6)
Західна Європа	57 (33,9)	40 (24,5)
Ізраїль	25 (14,9)	16 (9,8)
<b>Показник за шкалою Карновського – n (%)<sup>1</sup></b>		
100	90 (53,6)	87 (53,4)
90-80	77 (45,8)	76 (46,6)
<b>Локалізація пухлини при первинній діагностиці – n (%)<sup>2</sup></b>		
Фронтальна	107 (63,7)	115 (70,6)
Нефронтальна	61 (36,3)	48 (29,4)
<b>Час від первинної діагностики до рандомізації – роки</b>		
Середнє значення	3,3±2,4	3,1±2,5
Медіана (діапазон)	2,9 (1,0-19,5)	2,5 (0,9-19,2)
<b>Кількість попередніх операцій з приводу гліоми – n (%)</b>		
1	126 (75,0)	134 (82,2)
≥2	42 (25,0)	29 (17,8)
<b>Час від останньої операції до рандомізації – роки<sup>3</sup></b>		
Середнє значення	2,7±1,1	2,6±1,3
Медіана (діапазон)	2,5 (0,7-5,2)	2,2 (0,9-5,0)
<b>Гістологічний підтип – n (%)</b>		
Олигодендрогліома	88 (52,4)	84 (51,5)
Астроцитома	80 (47,6)	79 (48,5)
<b>Статус мутації IDH – n (%)</b>		
IDH1-позитивний <sup>4</sup>	163 (97,0)	152 (93,3)
R132C	8 (4,8)	7 (4,3)
R132G	5 (3,0)	1 (0,6)
R132H	146 (86,9)	138 (84,7)
R132L	2 (1,2)	4 (2,5)
R132S	2 (1,2)	2 (1,2)
IDH2-позитивний	5 (3,0)	11 (6,7)
R172K	3 (1,8)	10 (6,1)
R172W	0	1 (0,6)
R172G	2 (1,2)	0
<b>Статус коделеції 1p/19q – n (%)</b>		
Коделеція	88 (52,4)	84 (51,5)
Без коделеції	80 (47,6)	79 (48,5)
<b>Найбільший діаметр пухлини – n (%)</b>		
≥2 см	139 (82,7)	137 (84,0)
<2 см	29 (17,3)	26 (16,0)

\*Значення плюс-мінус представлені як середнє ±SD. Повний аналіз включав усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію. Відсотки можуть не становити 100 через округлення. IDH означає ізоцитратдегідрогеназу.  
<sup>1</sup> Показники за шкалою Карновського варіюють від 0 до 100, нижчі бали вказують на більшу інвалідність. Один пацієнт (0,6%) у групі ворасиденібу відповідав критеріям включення (бал >80) під час скринінгу, але мав бал 70 на перший день першого циклу.  
<sup>2</sup> Фронтальна локалізація пухлини включала фронтальну, фронтопарієтальну та фронтотемпоральну локалізації, а нефронтальна локалізація включала всі інші локалізації.  
<sup>3</sup> Один пацієнт у групі ворасиденібу пройшов біопсію під час передскринінгу для отримання тканини пухлини для тестування статусу мутації IDH, що було дозволено протоколом.  
<sup>4</sup> Два пацієнти в групі плацебо мали гомозиготну делецію CDKN2A (див. Додаткові матеріали).

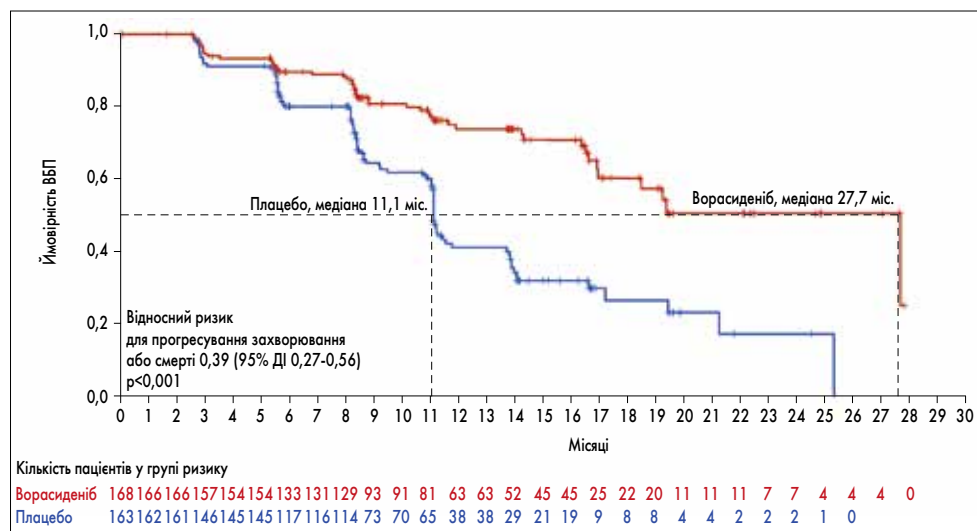


Рис. 1. Показники ВБП

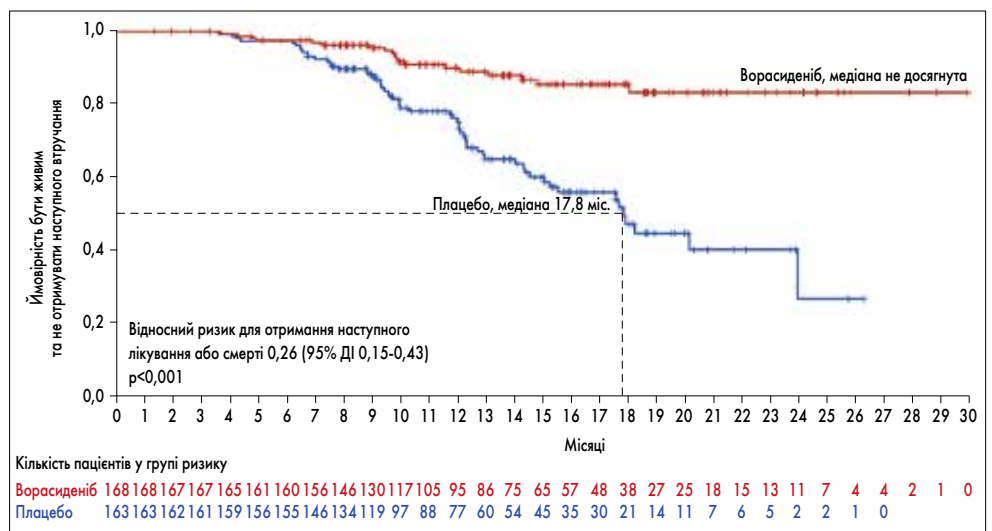


Рис. 2. Показники часу до наступного втручання

застосування глюкокортикоїдів з приводу симптомів гліоми, визнання пацієнта належним кандидатом для спостережної тактики ведення, а також адекватна функція печінки та нирок.

#### Кінцеві точки та оцінка результатів

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), що визначалася як час від рандомізації до першого документованого прогресування захворювання (за оцінкою незалежного сліпого перегляду згідно з модифікованими критеріями RANO-LGG [30]) або смерті від будь-якої причини. Ключова вторинна кінцева точка – час до наступного втручання, що визначався як час від рандомізації до початку першої наступної протипухлинної терапії або смерті.

#### Результати

##### Характеристика пацієнтів

У період із січня 2020-го по лютий 2022 р. в дослідження було включено 331 пацієнта із 77 центрів у десяти країнах (58,3% пацієнтів із Північної Америки, 29,3% із Західної Європи та 12,4% з Ізраїлю). 168 пацієнтів були рандомізовані в групу ворасиденібу та 163 – в групу плацебо (таблиця). При медіані спостереження 14,2 місяця 226 пацієнтів (68,3%) продовжували отримувати досліджуване лікування.

Групи були збалансовані за вихідними характеристиками. Медіана віку становила 40,5 року у групі ворасиденібу та 39 років

у групі плацебо. Понад 50% пацієнтів у кожній групі мали показник за шкалою Карновського 100 балів. Усі пацієнти раніше зазнали хірургічного втручання з приводу пухлини головного мозку, причому 21,5% – два і більше втручань. Медіана інтервалу між останньою операцією та рандомізацією становила 2,4 року.

#### Результати спостереження та кінцеві точки

На момент аналізу даних (6 вересня 2022 р.) медіана спостереження становила 14,0 місяця (інтерквартильний діапазон 10,1-17,9) у групі ворасиденібу та 14,3 місяця (інтерквартильний діапазон 10,0-18,1) у групі плацебо. Випадків втрати пацієнтів для аналізу первинної кінцевої точки та летальних наслідків не зафіксовано.

Прогресування за даними незалежної оцінки візуалізації зареєстровано у 135 із 331 пацієнта: у 47 із 168 пацієнтів (28,0%) у групі ворасиденібу та у 88 із 163 пацієнтів (54,0%) у групі плацебо. Медіана ВБП становила 27,7 місяця (95% довірчий інтервал [ДІ] 17,0 – не досягнуто) у групі ворасиденібу порівняно з 11,1 місяця (95% ДІ 11,0-13,7) у групі плацебо (ВР для прогресування або смерті 0,39; 95% ДІ 0,27-0,56;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Час до наступного втручання був значно кращим у групі ворасиденібу порівняно з групою плацебо (ВР 0,26; 95% ДІ від 0,15 до 0,43;  $p < 0,001$ ). Ймовірність залишатися живим та не отримувати наступного лікувального втручання через 18 місяців становила 85,6% (95% ДІ від 77,8 до 90,8) у групі ворасиденібу порівняно

із 47,4% (95% ДІ від 35,8 до 58,2) у групі плацебо; через 24 місяці ймовірність становила 83,4% (95% ДІ від 74,0 до 89,6) та 27,0% (95% ДІ від 7,9 до 50,8) відповідно (рис. 2).

Загалом 77 пацієнтів отримали інше протипухлинне втручання після припинення прийому ворасиденібу або плацебо. У групі плацебо 58 пацієнтів (35,6%) отримали інше протипухлинне втручання включно з переходом на ворасиденіб (52 пацієнти [31,9%]), хірургічне втручання, хіміотерапію або променевою терапією. У групі ворасиденібу 19 пацієнтів (11,3%) отримали іншу протипухлинну терапію включно з хірургічним втручанням, хіміотерапією або променевою терапією.

#### Безпека

Ворасиденіб характеризувався переважно низьким ступенем токсичності. Небажані явища 3-го ступеня і вище спостерігалися у 38 пацієнтів (22,8%) у групі ворасиденібу та у 22 (13,5%) у групі плацебо. Найчастішим небажаним явищем 3-го ступеня і вище було підвищення рівня аланінамінотрансферази (у 9,6% пацієнтів, які отримували ворасиденіб, і у жодного пацієнта в групі плацебо).

Серйозні небажані явища, пов'язані з лікуванням, за оцінкою дослідників, виникли у 1,8% пацієнтів у групі ворасиденібу та у жодного пацієнта в групі плацебо. Відміна препарату через небажані явища знадобилася у шести пацієнтів (3,6%) у групі ворасиденібу та у двох (1,2%) у групі плацебо.

Отже, результати міжнародного багатопроцентного подвійного сліпого рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження III фази INDIGO продемонстрували високу ефективність та прийнятний профіль безпеки ворасиденібу в лікуванні пацієнтів з IDH-мутуваними гліомами 2-го ступеня. Терапія ворасиденібом призвела до достовірного збільшення медіани ВБП до 27,7 місяця порівняно з 11,1 місяця у групі плацебо (ВР 0,39; 95% ДІ 0,27-0,56;  $p < 0,001$ ) та значного подовження часу до наступного терапевтичного втручання. Профіль безпеки характеризувався переважно низьким ступенем токсичності, з частотою небажаних явищ 3-го ступеня і вище у 22,8% пацієнтів, водночас найчастішим серйозним небажаним явищем було підвищення рівня аланінамінотрансферази. Отримані дані свідчать про перспективність застосування ворасиденібу як нового стандарту таргетної терапії для пацієнтів з IDH-мутуваними гліомами 2-го ступеня.

Реферативний огляд Mellingshoff I.K., van den Bent M.J., Blumenthal D.T. et al. (2023) Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. N Engl J Med. Aug 17;389(7):589-601. doi: 10.1056/NEJMoa2304194.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Підготовлено за замовленням  
ТОВ «Серв'є Україна».

OncoST-NonP-C1-2 (2024-2026, 2 years)-35

## КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

Три запитання експерту – лікарю-нейрохірургу, доктору мед. наук, професорові **Олександрові Яковичу Главацькому, начальникові відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»**



**Які на сьогоднішній день існують труднощі в терапії дифузних гліом 2-го ступеня анаплазії?**

Дифузні гліоми є найпоширенішими пухлинами головного мозку. Лікування цієї патології – актуальна проблема сучасної нейроонкології. Гліоми 2-го ступеня анаплазії (low-grade – низького ступеня злоякісності) характеризуються сприятливішим перебігом захворювання порівняно з більш злоякісними гліомами 3-4-го ступеня анаплазії.

Клінічні настанови Європейської асоціації нейроонкології (EANO) та Національної комплексної мережі онкологічних захворювань США (NCCN) з лікування пацієнтів, хворих на гліоми 2-го ступеня анаплазії, мають певні розбіжності, насамперед через різноманітність молекулярно-генетичних особливостей цих пухлин, і тому клінічна практика ведення цих пацієнтів на сьогодні не є загально визнаною.

**Діагностика та прогресування** – на ранній стадії росту ці пухлини не мають виражених симптомів, що ускладнює своєчасне виявлення. Хоча пухлини менш агресивні, вони можуть прогресувати до більш злоякісних форм, що потребує постійного моніторингу.

**Лікування та прогноз** – прогноз на тривалу виживаність пацієнтів із дифузними гліомами часто знижується через їхній дифузно-інвазивний ріст, що ускладнює повне хірургічне видалення, особливо в функціонально важливих зонах мозку. Тому нейроонкологи часто обирають стратегію wait and see, спостерігаючи за пацієнтом до появи загально мозкової симптоматики чи неврологічного дефіциту, з подальшим вирішенням питання про хірургічне втручання або призначення хіміє- та променевої терапії. Водночас хіміє- та променева терапія мають обмежену ефективність і можуть призвести до порушень когнітивних функцій, ендокринних розладів і ушкоджень мозку. Навіть після хірургічного втручання, терапії та моніторингу довготривалий прогноз у таких пацієнтів варіює, в деяких випадках пухлина може рецидивувати, що потребує додаткових курсів лікування. Отже, лікування залишається складним і має певні обмеження.

**Як поява таргетної терапії (ворасиденіб [IDH1/IDH2 інгібітор]) може змінити парадигму лікування гліом 2-го ступеня?**

Поява таргетної терапії, зокрема ворасиденібу (інгібітора IDH1/IDH2-мутації), здатна суттєво змінити парадигму лікування гліом 2-го ступеня. Дослідження INDIGO показало, що ворасиденіб значно подовжує час до прогресування хвороби (Progression-Free Survival) порівняно із традиційними методами лікування, як описано вище. Ворасиденіб діє на специфічні мутації IDH1/IDH2, які характерні для більшості гліом низького ступеня злоякісності, знижуючи утворення онкометаболіту 2-гідроксиглутарату (2-HG). Цей препарат демонструє сприятливий профіль безпеки з меншою кількістю серйозних побічних ефектів та придатний для тривалого прийому, що важливо для пацієнтів із гліомами низького ступеня, які часто потребують довготривалого контролю хвороби.

Використання таргетної терапії може відкласти або допомогти уникнути токсичних методів лікування, таких як променева терапія чи хіміотерапія, особливо у молодих пацієнтів. Поява ворасиденібу демонструє значний прорив у лікуванні гліом низького ступеня злоякісності, пропонуючи пацієнтам більш ефективний, безпечний та персоналізований підхід.

**Результати дослідження INDIGO вже враховані в Міжнародних рекомендаціях (NCCN, V3.2024). Чи планується перегляд національних рекомендацій та включення в них таргетної терапії?**

Включення таргетної терапії до міжнародних стандартів лікування підкреслює її клінічну значущість, тому національні протоколи мають адаптуватися для забезпечення доступу пацієнтів до сучасних методів лікування. Національні рекомендації зазвичай переглядаються з урахуванням нових міжнародних даних та консенсусу провідних фахівців. Це включає аналіз ефективності, безпеки і доступності терапії. Важливим залишається питання реєстрації ворасиденібу на національному рівні, фінансового обґрунтування його застосування та включення до програм реімбурсації.

Перегляд національних рекомендацій і включення таргетної терапії здатні значно покращити результати лікування гліом 2-го ступеня, знижуючи токсичність традиційних методів і підвищуючи якість життя пацієнтів.



**Віддані  
терапевтичному  
прогресу  
задня задоволення  
потреб пацієнтів**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».  
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.  
Тел.: (044) 490-34-41. За додатковою інформацією  
відвідайте сайт: www.servier.ua.

Copyright © 2025  
ТОВ «Серв'є Україна».  
Усі права захищені.

**SERVIER**  
moved by you

# Фактори, що сприяють анемії у пацієнток із гінекологічним раком, та її поширеність: ретроспективне когортне дослідження

**Мета цього ретроспективного когортного дослідження – визначити поширеність анемії у пацієнток із гінекологічним раком до початку лікування та виявити фактори, що сприяють її розвитку. За результатами аналізу даних 320 жінок, поширеність анемії становила 59,06%. Було виявлено статистично значущі кореляції між анемією і такими факторами, як вік, рівень освіти та біологічні маркери (рівні заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В12). Отримані дані свідчать про важливість регулярного скринінгу гемоглобіну та індивідуалізованого ведення пацієнток із гінекологічним раком. Подальші дослідження необхідні для вивчення довгострокового впливу виявлених факторів на результати лікування і розроблення цільових втручань.**

Анемія характеризується недостатньою кількістю червоних кров'яних тілець або низьким рівнем гемоглобіну і є глобальною проблемою охорони здоров'я і в країнах, що розвиваються, і в розвинених країнах [1, 2]. Це особливо тривожна супутня патологія у пацієнтів із різними видами раку включно з тими, у кого діагностовано гінекологічні злоякісні новоутворення. Її поширеність серед онкологічних хворих, особливо із солідними пухлинами, є відчутно високою і становить від 30 до 90%. У пацієнток із гінекологічними злоякісними новоутвореннями ця поширеність коливається від 26 до 85%. Етіологія анемії у них є складною і включає не лише пухлино-специфічні фактори, а й елементи, пов'язані з лікуванням, як-от хронічне запалення та пригнічення продукції еритропоетину [3]. Наявність анемії в онкологічних хворих пов'язана зі зниженням виживаності, погіршенням якості життя та послабленою відповіддю на лікування [4-6].

Гінекологічний рак, що включає рак яєчників, шийки матки та ендометрію, становить значну частину онкологічних діагнозів у жінок у всьому світі [7]. Ці злоякісні новоутворення часто супроводжуються множинними ускладненнями, водночас анемія потенційно є поширеним супутнім станом через такі фактори, як дефіцит поживних речовин, хронічні кровотечі, порушення всмоктування заліза або ефекти, пов'язані з лікуванням [8]. Незважаючи на її поширеність, багатофакторна етіологія анемії у пацієнток із гінекологічним раком досі недостатньо вивчена і потребує всебічних досліджень для розкриття чинників, що сприяють її розвитку, та впливу на клінічні результати.

Дані досліджень свідчать про негативні наслідки анемії для прогнозу в онкологічних хворих. Такі пацієнти з анемією часто демонструють знижену фізичну функцію, гірший загальний стан здоров'я та зменшену толерантність до протиракової терапії, що може компрометувати ефективність лікування [9]. Крім того, анемія пов'язана з гіршим прогнозом та показниками виживаності при різних типах раку [10]. Що стосується гінекологічного раку, повідомлялося про варіювання поширеності анемії, що впливає на рішення стосовно лікування та його результати [11].

Лікування анемії у пацієнток із гінекологічним раком є першочерговим завданням, оскільки корекція рівня гемоглобіну, як було показано, покращує відповідь на лікування, якість життя та показники виживаності [12]. Однак гетерогенність у виникненні анемії, її тяжкості та етіологічних факторах при різних гінекологічних онкозахворюваннях ускладнює формулювання єдиних стратегій лікування. Тобто йдеться про необхідність глибшого розуміння поширеності анемії, факторів ризику

та впливу в контексті гінекологічних злоякісних новоутворень [13].

Крім того, хоча глобальний тягар анемії був докладно вивчений, існують географічні та демографічні відмінності в доступних даних [10]. Більшість наявних досліджень стосуються популяцій у країнах із високим рівнем доходу, водночас менше відомо про характеристики анемії в регіонах із низьким та середнім рівнем доходу [14]. Для усунення цих прогалин необхідні локальні дослідження, які враховуватимуть регіональні медичні практики, демографічні фактори та доступ до медичних послуг.

## Матеріали і методи

До ретроспективного когортного дослідження було включено 320 пацієнток із гістопатологічно підтвердженим діагнозом гінекологічного раку (яєчників, шийки матки та ендометрію), які лікувались в афілійованій лікарні Південно-західного медичного університету (м. Флоренція, Італія) з лютого 2016-го по березень 2021 р.

Критеріями включення були вік від 18 років, наявність повної медичної документації та відсутність попереднього лікування раку. З дослідження виключались пацієнтки з тяжкими супутніми захворюваннями, що впливають на рівень гемоглобіну.

Проаналізовано демографічні, клінічні та лабораторні дані включно з рівнем гемоглобіну, кількістю еритроцитів та іншими параметрами. Анемію діагностували за критеріями ВООЗ (гемоглобін <12 г/дл для жінок). Для визначення предикторів анемії використано одно- та багатоваріантний логістичний регресійний аналіз (SPSS).

Дослідження було проведено згідно з принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації і отримало схвалення місцевого комітету з етики (KY2023200).

## Результати

### Порівняльний аналіз демографічних і клінічних характеристик у загальній когорті, неанемічних та анемічних пацієнток із гінекологічним раком

Включені до дослідження 320 пацієнток були розподілені на групи із 131 неанемічною та 189 анемічними особами на основі попередньо визначених критеріїв гемоглобіну. Клінічно рівні гемоглобіну показали суттєву різницю, що стала основою для розрізнення між анемічними та неанемічними учасницями. Середня концентрація гемоглобіну була значно нижчою в анемічних пацієнток (11,2 г/дл) порівняно з неанемічними (13,3 г/дл,  $p < 0,001$ ). Завдяки аналізу кількості червоних кров'яних тілець, гематокриту та середнього об'єму клітин не виявлені вагомні відмінності між двома групами, що засвідчує специфічний вплив рівнів гемоглобіну на класифікацію анемії в цьому контексті.

Таблиця. Одно- та багатоваріантний аналіз факторів, пов'язаних з анемією у пацієнток із гінекологічним раком

Характеристики	Загалом (n)	Одноваріантний аналіз		Багатоваріантний аналіз	
		Відношення шансів (95% ДІ)	p значення	Відношення шансів (95% ДІ)	p значення
Вік	320	1,030 (1,015-1,046)	<0,001	1,034 (1,015-1,053)	<0,001
<b>Сімейний стан</b>	320				
Розлучені	82	Референтне			
Овдовілі	81	0,885 (0,473-1,654)	0,701		
Неодружені	73	1,029 (0,538-1,966)	0,932		
Одружені	84	0,813 (0,438-1,509)	0,512		
<b>Економічний статус</b>	320				
Високий	109	Референтне			
Середній	110	0,941 (0,548-1,616)	0,826		
Низький	101	0,879 (0,507-1,524)	0,646		
<b>Рівень освіти</b>	320				
Середня	83	Референтне		Референтне	
Початкова	72	1,860 (0,969-3,572)	0,062	2,479 (1,115-5,513)	0,026
Вища	85	1,097 (0,598-2,011)	0,764	1,294 (0,613-2,731)	0,498
Післядипломна	80	1,728 (0,920-3,243)	0,089	2,235 (1,040-4,802)	0,039
<b>Сімейний анамнез гінекологічних пухлин або анемії</b>	320				
Так	157	Референтне			
Ні	163	0,889 (0,569-1,389)	0,605		
Кількість еритроцитів	320	0,807 (0,614-1,061)	0,125		
Гематокрит	320	0,957 (0,905-1,011)	0,117		
Середній об'єм еритроцитів	320	1,011 (0,978-1,044)	0,516		
Рівень заліза	320	0,977 (0,965-0,989)	<0,001	0,977 (0,963-0,991)	0,001
Рівень фолієвої кислоти	320	0,774 (0,710-0,844)	<0,001	0,770 (0,697-0,851)	<0,001
Рівень вітаміну В12	320	0,996 (0,995-0,998)	<0,001	0,996 (0,994-0,998)	<0,001
<b>Результат дослідження кісткового мозку</b>	320				
Нормальний	173	Референтне			
Аномальний	147	0,778 (0,498-1,217)	0,272		
<b>Тип пухлини</b>	320				
Яєчників	106	Референтне		Референтне	
Шийки матки	112	2,194 (1,239-3,885)	0,007	1,933 (0,983-3,801)	0,056
Ендометрію	102	0,630 (0,364-1,089)	0,098	0,628 (0,324-1,217)	0,168
<b>Стадія пухлини</b>	320				
III	77	Референтне			
IV	75	0,691 (0,363-1,317)	0,262		
I	98	1,052 (0,570-1,944)	0,871		
II	70	0,957 (0,494-1,856)	0,898		
<b>Історія лікування</b>	320				
Хіміотерапія	70	Референтне			
Хірургія	83	0,923 (0,485-1,758)	0,808		
Таргетна терапія	73	0,958 (0,493-1,862)	0,900		
Радіотерапія	94	1,192 (0,633-2,246)	0,586		
<b>Менструальний анамнез</b>	320				
Нерегулярний	159	Референтне			
Регулярний	161	0,692 (0,442-1,083)	0,107		
Кількість пологів	320	1,080 (0,941-1,239)	0,272		
<b>Ускладнення</b>	320				
Інфекція	81	Референтне			
Відсутні	89	1,120 (0,608-2,062)	0,716		
Кровотеча	93	1,205 (0,657-2,209)	0,547		
Тромбоз	57	1,046 (0,527-2,076)	0,897		
<b>Медикаментозна терапія</b>	320				
Добавки вітаміну В12	73	Референтне		Референтне	
Добавки фолієвої кислоти	86	0,496 (0,258-0,955)	0,036	0,518 (0,267-1,005)	0,052
Добавки заліза	76	0,505 (0,258-0,991)	0,047	0,515 (0,261-1,014)	0,055
Відсутня	85	0,647 (0,334-1,254)	0,197	0,654 (0,336-1,274)	0,212
<b>Харчування</b>	320				
Недостатнє	170	Референтне			
Достатнє	150	1,076 (0,688-1,682)	0,749		
<b>Якість життя</b>	320				
Погана	96	Референтне			
Добра	114	0,741 (0,426-1,290)	0,289		
Середня	110	0,900 (0,513-1,579)	0,713		
<b>Прогноз</b>	320				
Вижили	105	Референтне			
Померли	108	1,090 (0,630-1,886)	0,759		
Рецидив	107	0,920 (0,533-1,587)	0,764		

Примітка. У таблиці представлені результати одно- та багатоваріантного логістичного регресійного аналізу, що оцінюють різні фактори, пов'язані з ризиком анемії. Відношення шансів (ВШ) та 95% довірчі інтервали (ДІ) надають оцінку розміру ефекту кожного фактора на ризик анемії. Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим. У багатоваріантному аналізі були зроблені поправки на всі змінні, які показали потенційну значущість в одноваріантному аналізі.

Більш детальний розгляд біохімічних маркерів виявив статистично значуще нижчі рівні заліза, фолієвої кислоти та вітаміну В12 в анемічних пацієнток порівняно з неанемічними, підкреслюючи поживні та метаболічні фактори, що сприяють анемії в цій популяції пацієнток. Типи пухлин також показали важливий зв'язок із поширеністю анемії. Вища частота раку шийки матки особливо серед анемічних пацієнток, тоді як розподіл стадій пухлин та історії лікування в обох групах не показав статистичної значущості, вказуючи на властиву природу анемії як стану, що впливає на групу пацієнтів незалежно від стадії раку чи методу лікування.

#### Одно- та багатоваріантний аналіз факторів, пов'язаних з анемією, у пацієнток із гінекологічним раком

Відповідно до отриманих даних, вік продемонстрував значний вплив, із відношенням шансів 1,034, тобто зі збільшенням віку учасників зростала ймовірність анемії. Цей зв'язок був статистично значущим ( $p < 0,001$ ), тобто йдеться про важливість віку як фактора поширеності анемії.

Цікаво, що іншим важливим фактором виявився рівень освіти. Особи з початковим рівнем освіти мали значно вищу ймовірність розвитку анемії, з відношенням шансів 2,479 ( $p = 0,026$ ), порівняно з тими, хто мав середню освіту. Крім того, особи, що отримали післядипломну освіту, показали підвищену ймовірність анемії, з відношенням шансів 2,235, що також було статистично значущим ( $p = 0,039$ ).

Декілька біологічних маркерів, зокрема нижчі рівні заліза, фолієвої кислоти та вітаміну В12, були значно пов'язані з вищою ймовірністю анемії, зі значеннями  $p < 0,001$ , що вказує на вагому статистичну значущість. Ці висновки підкріплюють відомі біологічні шляхи анемії, де дефіцит цих критичних компонентів часто проявляється в анемічних симптомах.

Щодо гінекологічного здоров'я, тип пухлини також впливав на поширеність анемії. Зокрема, особи з пухлинами шийки матки мали вищу ймовірність бути анемічними, з відношенням шансів 1,933, хоча цей результат був на межі статистичної значущості ( $p = 0,056$ ).

На протипагу цьому декілька факторів включно із сімейним станом, економічним статусом, сімейним анамнезом та певними показниками здоров'я (кількість червоних кров'яних тілець, гематокрит, середній об'єм клітин) не показали значущої асоціації з анемією, що свідчить про складність її етіології.

Загалом таблиця висвітлює багатогранну природу факторів, що сприяють анемії, підкреслюючи необхідність цілісного підходу до оцінювання та лікування пацієнтів. Розуміючи ці зв'язки, медичні працівники можуть краще ідентифікувати осіб із групи ризику і впроваджувати відповідні профілактичні та терапевтичні заходи.

#### Обговорення

Дослідження виявило критичні фактори, пов'язані з анемією серед пацієнтів із гінекологічним раком, демонструючи складну взаємодію між демографічними, клінічними та соціально-економічними змінними. Вік виявився значущим предиктором анемії, що узгоджується з дослідженнями, які документують фізіологічні зміни, пов'язані зі старінням (зниження відповіді кісткового мозку, дефіцит поживних речовин) [15, 16].

Простежено зв'язок між анемією та раком шийки матки, що може бути пов'язано з біологічними характеристиками пухлин, їхніми метаболічними потребами та цитокінопосередкованими системними ефектами [18-20]. Встановлено сильний

зв'язок між анемією і дефіцитом заліза, фолієвої кислоти та вітаміну В12, що вказує на необхідність включення нутриційного консультування в протоколи лікування [21, 22].

Нижчі рівні освіти корелювали з вищою поширеністю анемії, що свідчить про вплив соціально-економічних факторів [23, 24]. Результати дослідження обґрунтовують необхідність комплексного підходу, що включає регулярний скринінг анемії та індивідуалізоване лікування.

Частота анемії (59,06%) до початку лікування є нижчою порівняно з показниками під час активної терапії (90,7%) [11], що свідчить про важливість раннього виявлення та корекції анемії. До недоліків

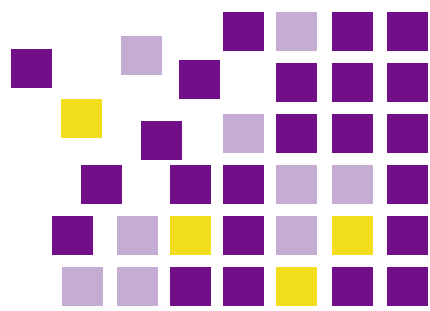
дослідження належать його ретроспективний характер, недостатнє вивчення факторів способу життя та однорідність досліджуваної популяції. Необхідні подальші проспективні дослідження для встановлення причинно-наслідкових зв'язків і оцінювання впливу стадіювання раку на поширеність анемії.

**Отже, висока поширеність анемії серед пацієнток із гінекологічним раком на момент встановлення діагнозу та її негативний вплив на ефективність лікування і якість життя обґрунтовують необхідність комплексного підходу до діагностики та корекції цього стану. Виявлені в дослідженні предиктори анемії, такі як вік,**

**рівень освіти, тип пухлини і дефіцит поживних речовин, дають змогу визначити групи ризику і персоніфікувати профілактичні заходи. Інтеграція скринінгу анемії, нутритивної підтримки та своєчасної корекції дефіцитних станів у стандартні протоколи ведення пацієнток із гінекологічним раком є важливим складником покращення результатів лікування та прогнозу захворювання.**

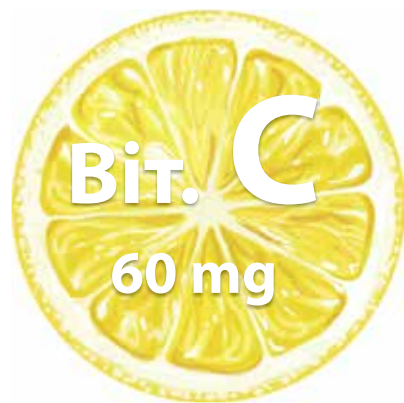
За матеріалами La Torre F., Vannuccini S., Toscano F. et al. (2024) Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability. *Gynecol Endocrinol.* 2024 Dec;40(1):2336121. doi: 10.1080/09513590.2024.2336121.

Підготувала **Анна Сочнева**



# Сорбіфер Дурулес

Заліза сульфат / кислота аскорбінова



#### ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Склад:** 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикули кишечника, кишкова непрохідність та інші. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10. Р.П. № УА/0498/01/01. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38. UA\_SORB\_24/25\_1C\_7





# ВЕРСАВО®

бевацизумабу 25 мг/мл

# УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ ЗАРАДИ ЖИТТЯ\*



\*Мається на увазі застосування Версаво, як біосимілярну бевацизумабу, згідно його різних показань в онкології, що супроводжується перевагою у виживаності порівняно зі стандартом допомоги в дослідженнях: Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:792-9; Johnson DR, Leeper HE, Uhm JH: Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis. *Cancer* 2013, 119: 34893495; Axel Grothey, Mary M. Sugrue, David M. Purdie, Wei Dong, Daniel Sargent, Eric Hedrick, and Mark Kozloff. Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRIT). *Journal of Clinical Oncology* 2008 26:33- 5334; Reck, M et al. "Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial (AVAL)." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 21,9 (2010): 1804-1809. doi:10.1093/annonc/mdq020.

**Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВЕРСАВО (VERSAVO)**  
Регістраційне посвідчення UA/19826/01/01. Наказ МОЗ №2378 від 29.12.2022

**Склад:** діюча речовина: bevacizumab; 1 мл концентрату містить бевацизумабу, 25 мг/1 флакон (4 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу; 1 флакон (16 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу; допоміжні речовини: полісорбат 20; α,α-трегалози дигідрат; натрію гідрофосфат безводний; натрію дигідрофосфат, моногідрат; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори фактору росту ендотелію судин/рецепторів факторів росту ендотелію судин. Код АТХ L01F G01. **Клінічні характеристики. Показання.** Версаво показаний для лікування: **Метастатичного колоректального раку (МКРР):** Версаво в комбінації з хіміотерапією на основі фторпіримідину показаний для лікування дорослих пацієнтів із метастатичною карциномою ободової кишки або прямої кишки. **Нерезектабельного розповсюдженого метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR – рецептор епідермального фактора росту):** Версаво в комбінації з ерлотинібом показаний для першої лінії лікування розповсюдженого, нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень із EGFR-активуючими мутаціями у дорослих пацієнтів. **Нерезектабельного**

**розповсюдженого метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно плоскоклітинного раку легень:** Версаво в комбінації з хіміотерапією на основі паліативної платини показаний для першої лінії лікування нерезектабельного, розповсюдженого, метастатичного або рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно плоскоклітинного раку легень у дорослих пацієнтів. **Рецидивуючої гліобластоми (ступеня IV за WHO):** Версаво як монотерапія показаний для лікування рецидивуючої гліобластоми у дорослих пацієнтів після попередньої терапії темозоломідом. **Розповсюдженого та/чи метастатичного нирковоклітинного раку (рНКР / мНКР):** Версаво в комбінації з інтерфероном альфа-2а показаний для першої лінії терапії розповсюдженого та/чи метастатичного нирковоклітинного раку у дорослих пацієнтів. **Персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки:** Версаво в комбінації з паклітакселом і цисплатином або паклітакселом і топотеканом показаний для лікування дорослих пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, які не можуть отримувати терапію препаратами платини. **Метастатичного раку молочної залози (МРМЗ):** Версаво в комбінації з паклітакселом показаний для першої лінії терапії метастатичного раку молочної залози у дорослих пацієнтів, для яких застосування інших варіантів хіміотерапії, включаючи таксани або антрацикліни, вважається недоцільним. Пацієнтам, які протягом останніх 12 місяців отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі таксанів та антрациклінів, не слід застосовувати комбінацію Версаво та капецитабіну. **Противопоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Гіперчутливість до продуктів, отриманих з клітин яєчників китайського хом'ячка (Chinese Hamster Ovary, CHO) або до інших рекомбінантних людських або гуманізованих антитіл. **Важливість.** Спосіб застосування та дози. Версаво застосовують тільки під наглядом лікаря, який має досвід роботи з антинеопластичними лікарськими засобами. Не слід розпочинати терапію препаратом Версаво, поки не мине як мінімум 28 днів після операції і рана повністю не загоїться. **Дозування. Метастатичний колоректальний рак (МКРР).** Рекомендована доза препарату Версаво, що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії, становить 5 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла і застосовується 1 раз на 2 тижні чи 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла і застосовується 1 раз на 3 тижні. **Недрібноклітинний рак легень (НДРЛ)** Терапія першої лінії при неплоскоклітинному НДРЛ з EGFR-активуючими мутаціями у комбінації з ерлотинібом. Рекомендована доза бевацизумабу при застосуванні у комбінації з ерлотинібом становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Терапія першої лінії при неплоскоклітинному НДРЛ у комбінації з хіміотерапією на основі платини. Рекомендована доза препарату Версаво становить 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Клінічна користь у пацієнтів з НДРЛ була продемонстрована при застосуванні обох доз – 7,5 мг/кг та 15 мг/кг. **Рецидивуюча гліобластома** Рекомендована доза бевацизумабу становить 10 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні. **Розповсюджений та/чи метастатичний нирковоклітинний рак (рНКР/мНКР)** Рекомендована доза бевацизумабу становить 10 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні в комбінації з інтерфероном альфа-2а. **Персистуючий, рецидивуючий або метастатичний рак шийки матки.** Рекомендована доза препарату Версаво становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. **Метастатичний рак молочної залози (МРМЗ)** Рекомендована доза бевацизумабу становить 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. **Побічні реакції.** Загальний огляд профілю безпеки препарату. Найбільш серйозними побічними реакціями були: перфорація шлунково-кишкового тракту, геморагічні ускладнення, включаючи легеневі кровотечі/кровохаркання, що частіше спостерігаються у пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, артеріальна тромбоемболія, інші побічні реакції з боку різних органів та систем. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Білодзьжк, Дільниця №47 і 44р, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал-Малкайгірі, 500090, штат Телангана, Індія. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу слід повідомляти через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.in/>; а також за електронною адресою: [DrugSafetyJa@drreddys.com](mailto:DrugSafetyJa@drreddys.com). Для повної версії інструкції з медичного застосування лікарського засобу, використовуйте актуальну версію в Державному реєстрі лікарських засобів: [www.dtz.com.ua](http://www.dtz.com.ua)

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел.: +380444923173 VER-24-02-2025-ONCO-7.1



# Бевацизумаб у лікуванні метастатичного колоректального раку: від оригінального препарату до біосимілярів

**Бевацизумаб є антиангіогенним препаратом, що застосовується в лікуванні метастатичного колоректального раку (КРР) і у першій, і в наступних лініях терапії. Клінічні дослідження демонструють достовірне покращення виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ) при застосуванні в комбінації з хіміотерапією. В межах V Міжнародного онкологічного конгресу UPTODATE 5.0 Ярослав Васильович Шпарик, лікар-онколог, кандидат медичних наук, доцент, завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», презентував доповідь щодо актуальних аспектів застосування бевацизумабу.**

Антиангіогенна терапія посідає визначне місце в сучасних підходах до лікування КРР, демонструючи суттєвий прогрес і розвиток протягом останніх двох десятиліть. Фундаментальною віхою в історії застосування цього терапевтичного підходу стала публікація у 2004 р. в The New England Journal of Medicine результатів клінічного дослідження бевацизумабу в комбінації з іринотеканом у другій лінії лікування після попередньої терапії оксаліплатином та фторпіримідинами (Hurwitz H., 2004). Це дослідження, яке стало першою роботою з вивчення бевацизумабу у світовій практиці, продемонструвало статистично значуще покращення ключових показників ефективності терапії – ВБП та ЗВ пацієнтів.

Особливості дозування бевацизумабу при КРР мають свої унікальні характеристики, що суттєво відрізняють його від протоколів лікування інших онкологічних захворювань. При введенні один раз на два тижні рекомендована доза становить 5 мг/кг маси тіла, тоді як при тритижневому інтервалі між введеннями вона збільшується до 7,5 мг/кг (Національна онкологічна мережа США (NCCN), 2023). Важливо наголосити, що ці дозування є найнижчими серед усіх терапевтичних показань для бевацизумабу включно з пухлинами головного мозку, раком яєчника та шийки матки, де застосовуються значно вищі дози препарату. Ця особливість має важливе значення не лише з погляду клінічної ефективності, а і з економічної перспективи.

## Клінічна ефективність та особливості застосування

Терапевтичне застосування бевацизумабу при метастатичному КРР характеризується комплексом переваг і певних обмежень, які потребують ретельного аналізу та врахування в клінічній практиці. Ключові переваги:

- статистично достовірне покращення показників ЗВ і в першій, і в другій лінії терапії (Hurwitz H., 2004; Kubicka S., 2013);
- можливість проведення тривалої підтримувальної терапії без кумулятивної токсичності;
- відносно низька частота виникнення специфічних побічних ефектів;
- відсутність потенціювання токсичності базових режимів хіміотерапії (Simkens L.H., 2015).

Серед клінічно значущих обмежень особливої уваги заслуговує необхідність дотримання чіткого часового інтервалу тривалістю щонайменше один місяць до та після проведення хірургічного втручання, що має критичне значення для безпеки пацієнтів та успішності хірургічного лікування.

Сучасні дослідження демонструють фундаментальну важливість врахування анатомічної локалізації первинної пухлини під час вибору оптимальної терапевтичної стратегії. Правобічний та лівобічний КРР, що має суттєві відмінності в ембріогенетичних характеристиках, потребує диференційованого підходу до системного лікування. При лівобічних пухлинах без мутацій KRAS та NRAS можливе застосування анти-EGFR препаратів (цетуксимаб, панітумумаб), які за результатами окремих досліджень, зокрема FIRE3, демонструють дещо вищу ефективність порівняно з бевацизумабом. Натомість при правобічних пухлинах та за наявності мутацій KRAS та NRAS безумовно перевагу має комбінація стандартної хіміотерапії з бевацизумабом. Це розмежування має принципове значення для індивідуалізації лікування та оптимізації його результатів (You X.H., 2020; Tejpar S., 2017).

Особливої уваги в сучасній клінічній практиці заслуговує питання передопераційного застосування бевацизумабу, яке, за даними клінічних досліджень, дає змогу суттєво збільшити частоту досягнення R0-резекції та покращити показники ЗВ після хірургічних втручань (Wentoo T., 2020). Проте критично важливо зазначити про неефективність бевацизумабу в ад'ювантній терапії і при ранніх, і при пізніх стадіях захворювання після

досягнення R0-резекції. Це питання набуває особливої актуальності в клінічній практиці, коли виникають ситуації призначення бевацизумабу після широких операцій при четвертій стадії захворювання з радикальним видаленням метастазів у печінці. В таких випадках важливо пам'ятати, що при досягненні R0-резекції застосування бевацизумабу в ад'ювантному режимі не має доведеної ефективності (Andre T., 2020).

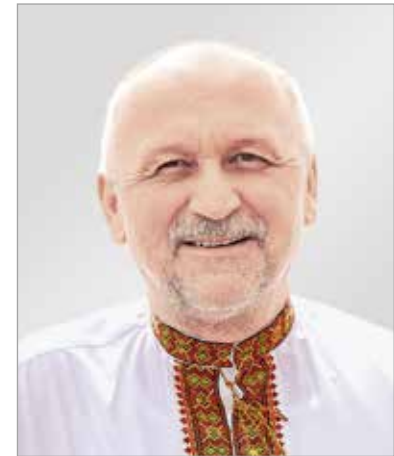
Перспективним напрямком сучасних наукових досліджень є вивчення потенційної ролі бевацизумабу в протоколах тотальної неоад'ювантної терапії (TNT) при раку прямої кишки. Основною метою такого терапевтичного підходу є зменшення кількості інвалідизуючих хірургічних втручань завдяки досягненню значної регресії пухлини на доопераційному етапі. Проте результати нещодавніх метааналізів свідчать про недостатність доказової бази для формування однозначних рекомендацій щодо такої стратегії лікування, що підкреслює необхідність проведення подальших клінічних досліджень у цьому напрямку (Zhou Y., 2021).

**Принципово важливим практичним аспектом є можливість продовження застосування бевацизумабу в другій лінії терапії після прогресування захворювання на тлі першої лінії із включенням цього препарату (Glamontio B., 2007). Крім того, в умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я можливе збереження бевацизумабу для другої лінії терапії, де він також демонструє статистично достовірну перевагу порівняно з монохіміотерапією. Це розширює терапевтичні можливості та дає змогу оптимізувати використання наявних ресурсів.**

Україна має багатий досвід участі в міжнародних клінічних дослідженнях і оригінального бевацизумабу, і його біосимілярів, що підтверджено численними публікаціями в провідних міжнародних наукових журналах. Особливої уваги заслуговують дослідження щодо застосування препарату у специфічних групах пацієнтів, які не підлягають агресивній терапії через незадовільний загальний стан, наявність супутніх захворювань або похилий вік. Зокрема, одне з перших таких досліджень, Cunningham D. et al. (2013), продемонструвало, що комбінація капецитабіну з бевацизумабом забезпечує статистично значуще покращення ВБП порівняно з монотерапією капецитабіном без суттєвого збільшення токсичності та демонструє тенденцію до покращення показників ЗВ (Cunningham D., 2013).

Багатоцентрове дослідження SOLSTICE, в якому активну участь брали українські онкологічні центри, було присвячено вивченню ефективності комбінації бевацизумабу і з капецитабіном, і з трифлуридином/типірацилом у першій лінії терапії пацієнтів, які не є кандидатами для проведення інтенсивної інфузійної терапії. До критеріїв включення належали незадовільний загальний стан за шкалою ECOG, наявність клінічно значущих супутніх захворювань, похилий вік пацієнтів, особисті преференції щодо уникнення агресивного лікування, а також незначне пухлинне навантаження. В обох терапевтичних групах були досягнуті обнадійливі результати: медіана ВБП становила приблизно 9 місяців, а ЗВ – 18-19 місяців, що підтверджує клінічну ефективність обох терапевтичних режимів (Andre T., 2020).

Особливий науковий та практичний інтерес становлять результати нещодавнього рандомізованого дослідження SUNLIGHT щодо оцінювання трифлуридину/типірацилу із бевацизумабом при рефрактерному захворюванні після попереднього застосування оксаліплатину, іринотекану та часто бевацизумабу. Результати цього дослідження, опубліковані в журналі The New England Journal of Medicine, продемонстрували статистично достовірне покращення первинної кінцевої точки – ЗВ (10,5 проти 7,5 місяця), а також достовірне збільшення ВБП (Prager G.W., 2023;



Я.В. Шпарик

Tobernero J., 2023). Важливо підкреслити, що ця терапевтична комбінація була включена до останніх рекомендацій NCCN як стандарт лікування (NCCN, 2023).

## Перспективи застосування бевацизумабу та роль біосимілярів

В контексті застосування бевацизумабу в клінічній практиці України основним обмежувальним фактором залишається економічний аспект, зокрема висока вартість препарату. На сьогоднішній день бевацизумаб не входить до переліку життєво необхідних лікарських засобів через невідповідність критеріям Всесвітньої організації охорони здоров'я, зокрема відсутність доведеної ефективності в радикальному лікуванні. Це пояснюється специфічними особливостями механізму дії препарату, який проявляє клінічну ефективність при розмірі мікротастазів не менше 3 міліметрів.

**Важливим аспектом сучасної онкологічної практики є наявність біосимілярів бевацизумабу, які, на відміну від класичних генериків, являють собою препарати з дещо відмінним біологічним дизайном. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує широке застосування біосимілярів, що знайшло відображення в багатьох міжнародних рекомендаціях включно з настановами NCCN та ESMO (Європейського товариства медичної онкології) (Cervantes A., 2023). У примітках до рекомендацій щодо лікування КРР наголошується на доцільності надання переваги біосимілярам з метою оптимізації використання фінансових ресурсів системи охорони здоров'я.**

Принципово важливим є той факт, що на сьогоднішній день відсутні валідовані біомаркери для предикції ефективності бевацизумабу, що дає змогу застосовувати препарат незалежно від наявності мутацій RAS та BRAF. Двадцятирічний досвід клінічного застосування та широке впровадження в рутинну практику переконливо підтверджують його ефективність і задовільний профіль безпеки. Особливо важливою є доведена перевага бевацизумабу над інгібіторами EGFR при наявності мутацій RAS та BRAF і правобічній локалізації первинної пухлини.

У сучасних умовах наявність в Україні декількох біосимілярів бевацизумабу, які пройшли належні клінічні випробування та отримали відповідну реєстрацію, суттєво розширює терапевтичні можливості лікування пацієнтів із метастатичним КРР. Це створює передумови для оптимізації лікування такої категорії пацієнтів і потенційного покращення доступності цієї важливої терапевтичної опції.

**Отже, бевацизумаб залишається одним із найбільш досліджених та ефективних препаратів таргетної терапії в лікуванні метастатичного КРР. Його застосування асоціюється з покращенням ключових показників виживаності, при цьому вибір оптимального режиму та послідовності терапії має базуватися на індивідуальних характеристиках пацієнта і пухлини.**

Підготувала **Олена Речмедіна**

Статтю підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я.  
VER-24-02-2025-ONCO-7.1

# Інтернатура-2025: що слід знати про електронну систему рейтингового розподілу



11 лютого 2025 р. відбувся вебінар «Електронний розподіл в інтернатуру-2025: зміни та перспективи», організований Global Medical Knowledge Alliance (GMKA) у межах проєкту «МедОсвіта: шлях до змін». Спікером заходу став

**Сергій Убогов, доктор фармацевтичних наук, професор, начальник Управління медичних кадрів, освіти і науки Міністерства охорони здоров'я України.**

**Він розповів про майбутнє інтернатури, перспективи її реформування та зміни, що стосуються випускників 2025 р. Публікуємо ключові тези.**



## 1. Що таке електронна система рейтингового розподілу в інтернатуру?

Це інформаційно-комунікаційна система, що збирає та аналізує дані про успішність випускників закладів вищої освіти, забезпечує автоматизований рейтинговий розподіл місць в інтернатурі, зберігає інформацію про осіб, які проходять підготовку, і формує електронні документи, необхідні для проходження інтернатури.

Для участі в рейтинговому розподілі випускник має зареєструватися в системі та створити власний електронний кабінет.

## 2. Для чого запроваджується електронна система?

Раніше процес розподілу в інтернатуру супроводжувався непрозорими схемами, особливо щодо найбільш конкурентних спеціальностей. Запровадження електронної системи усуває корупційні ризики, робить процес справедливим і прозорим.

Розподіл тепер залежить лише від результатів навчання — не має значення, який університет ви закінчили. Ви отримуєте доступ до всіх наявних місць по Україні за будь-якою спеціальністю. Конкуренція зростає, але високий рейтинг дає вам більше можливостей.

## 3. Хто розподіляється в інтернатуру?

Самостійна лікарська практика неможлива без проходження інтернатури — форми первинної спеціалізації. За її підсумками випускник отримує сертифікат лікаря-спеціаліста або фармацевта-спеціаліста.

Інтернатура є обов'язковою для випускників п'яти магістерських спеціальностей: медицина, педіатрія, технологія медичної діагностики і лікування, медична психологія, фармацевтика. Для інших напрямів, таких як медсестринство, громадське здоров'я, терапія та реабілітація, інтернатура не передбачена.

До інтернатури допускаються ті, хто успішно завершив освітню програму на рівні магістра медицини, виконав індивідуальний навчальний план, склав усі іспити та заліки, зокрема Крок-1, Крок-2, ОСКІ (Об'єктивний структурований клінічний іспит). Після цього випускник отримує диплом магістра медицини або фармацевтики й набуває право на вступ до інтернатури.

**Важливо:** на розподіл за рейтингом на бюджетну форму інтернатури йдуть не тільки бюджетники шостого курсу, але й ті, хто вчився на бюджеті більше ніж 50% терміну навчання. Навіть якщо ви п'ять років вчилися на бюджеті, а на шостий перевелися на контракт, ви не уникаєте рейтингового розподілу, оскільки держава вже фінансувала ваше навчання відповідно до кадрових потреб.

## 4. Інтернатура для контрактників

Якщо ви навчалися за кошти фізичних або юридичних осіб, вам видається довідка, що підтверджує ваше право самостійно обирати місце проходження інтернатури. Для контрактників розподіл в інтернатуру не передбачений, за винятком, коли вони самі висловлюють таке бажання.

Контрактники самостійно обирають місце і для проходження освітньої частини інтернатури, і для практичної підготовки. Це не залежить від їхньої академічної успішності. Проте в такому разі вони продовжують оплачувати навчання і в університеті за освітні послуги, і в закладі охорони здоров'я — за практичну підготовку. Для цього укладаються два договори, і оплата здійснюється в обох установах.

**Важливо:** контрактник залишається суб'єктом навчання, без офіційного працевлаштування та запису в трудовій книжці. Призначення на посаду не відбувається, і цей період не зараховується до трудового стажу.

Якщо контрактник хоче взяти участь у розподілі, він пише відповідну заяву і може претендувати на бюджетне місце і в університеті, і в лікарні. В такому разі угода про надання послуг не потрібна: ви вчитеся за кошти державного бюджету, і в лікарні вас призначають на посаду лікаря-інтерна.

## 5. Теоретична і практична частина інтернатури

Практична частина інтернатури проходить у закладі охорони здоров'я, а освітня — в університеті. Це може бути і ваша

рідна альма-матер, і університет, територіально наближений до місця проходження практичної частини.

Протягом року три місяці ви навчаєтеся в університеті, а решту часу працюєте у лікарні, де виконуете практичну підготовку під керівництвом куратора. Окрім цього, у вас є керівник інтернатури з профільної кафедри, за якою ви закріплені як інтерн.

**Важливо:** інтернатуру можна проходити лише у закладах охорони здоров'я, включених до переліку баз стажування, опублікованого на сайті Міністерства охорони здоров'я.

## 6. Спеціальності для інтернатури

В інтернатурі є 24 спеціальності: 23 лікарські та одна фармацевтична. Ознайомтеся з переліком, щоб заздалегідь обрати спеціальність, яка вам імпонує, та підготуватися до подачі заявки.

**Порада:** реалістично оцініть свої можливості відповідно до академічної успішності. Популярні спеціальності, особливо в Києві та обласних центрах, матимуть високу конкуренцію.

## 7. Як формується рейтинговий бал

Рейтинговий бал складається із чотирьох компонентів:

1. Крок-1;
2. Крок-2;
3. ОСКІ;
4. середній бал за всі роки навчання.

Найбільшу вагу має Крок-2, який становить 40% від загальної оцінки. Інші компоненти мають рівну частку — по 20%. Чим вищий бал за Крок-2, тим краща позиція в рейтинговій таблиці, а отже, ширший вибір місць для проходження інтернатури.



## 8. Рейтингова система розподілу

Цього року вперше в історії України розподіл на інтернатуру відбуватиметься через електронну систему рейтингового розподілу. Рейтинг буде загальноукраїнським, а не університетським. Якщо, наприклад, на інтернатуру претендуватимуть орієнтовно 5000 випускників, то рейтингова таблиця міститиме 5000 позицій.

Щоб зменшити кількість випадків із однаковими рейтинговими балами, точність розрахунків буде підвищена до чотирьох знаків після коми. Це дасть змогу чітко визначити позиції учасників і мінімізувати кількість скарг і непорозумінь.

## 9. Як потрапити в електронну систему?

Кожен випускник матиме можливість створити власний електронний кабінет, у якому можна буде:

- переглянути свій рейтинг;
- ознайомитися з доступними місцями для інтернатури в університетах і лікарнях;
- переглянути доступні спеціальності та регіони;
- подати заявку на інтернатуру.

Випускники заздалегідь отримають інформацію про дати і порядок реєстрації. МОЗ надішле інструкції, щоб користувачі могли правильно створити електронний кабінет і подати заявку.



**Важливо:** спершу має відбутися реєстрація університетів, які вноситимуть дані про випускників та їхню академічну успішність. Випускники зможуть перевірити правильність внесених даних. Якщо буде виявлено помилку, система дозволить згенерувати відповідне повідомлення для її виправлення ще до початку розподілу.

## 10. Подання заявок і розподіл

Кожен випускник має право подати п'ять заявок. У цих заявках ви обираєте:

1. спеціальність, на яку претендуєте;
2. заклад охорони здоров'я. Ви можете зазначити конкретний заклад або залишити графу, щоб система запропонувала інше місце за тією самою спеціальністю в найближчому закладі охорони здоров'я;
3. регіон. Якщо місце зайняте, система автоматично підбере варіант у цьому регіоні.

**Порада:** якщо для вас важливіша спеціальність, оберіть її в усіх п'яти заявках, зазначивши різні заклади. Якщо головне заклад чи населений пункт, вкажіть їх у всіх заявках із різними спеціальностями.

Після подачі заявок запускається алгоритм, який перебирає всі варіанти, і та заявка, що спрацює перша, визначає ваше місце для проходження інтернатури.

Система генерує направлення, яке має унікальний номер і надходить одразу у ваш особистий кабінет, а також у кабінет університету, де ви розподілені, і кабінет уповноваженого представника лікарні, куди вас розподілили.

Коли у вас буде направлення, ви повинні до певної дати з'явитися в лікарні, де видадуть наказ про ваше зарахування в інтернатуру та призначення на посаду лікаря-інтерна.

Не пізніше 1 серпня ви маєте почати інтернатуру в лікарні. Паралельно вам потрібно звернутися в університет для підтвердження зарахування на освітню частину підготовки.

Це можливо, якщо одна з ваших заявок спрацює одразу.

## 11. Що робити, якщо жодна із заявок не спрацювала?

Якщо жодна з ваших заявок не спрацювала, система до 10 липня аналізує всі варіанти і за допомогою алгоритму добирає найбільш відповідний для вас варіант із тих, що залишаються. Вона запропонує вам це місце, і ви матимете право схвалити його або відхилити.

Якщо ви схвалюєте пропозицію, система згенерує направлення в інтернатуру. Якщо ж ви відхиляєте пропозицію — матимете право взяти участь у розподілі лише наступного року.

**Порада:** в заявках буде пункт: «Якщо не знаходиться конкретне місце, яке ви зазначили, чи не проти ви, щоб система запропонувала максимально наближену альтернативу?». Якщо ви погодитесь на альтернативу, це мінімізує шанс, що жодна з ваших заявок не спрацює. Так ваші шанси отримати направлення в інтернатуру з першого разу збільшуються.

## 12. Звідки беруться місця для інтернатури?

В електронній системі розподілу передбачена інтеграція з єдиним вебпорталом вакансій у закладах охорони здоров'я. Вас розподілятимуть на ті місця, які запропоновані лікарнями і відповідають реальній кадровій потребі за відповідними спеціальностями. Якщо найбільша кадрова потреба — в лікарях медицини невідкладних станів, загальної практики — сімейної медицини, психіатрах чи інфекціоністах, то в 2025 р. серед 5000 вакансій, ймовірно, переважатимуть саме такі спеціальності. Це також стосується маленьких міст, районів та сільської місцевості, де теж потрібні лікарі для забезпечення медичної допомоги.

Дивіться повну версію вебінару «МедОсвіта: шлях до змін» із Сергієм Убогим, щоб дізнатися:

- чи може контрактник, який погоджується на рейтинговий розподіл, відмовитися від запропонованого системою варіанта;
- для кого передбачені пільги, чи можуть ВПО відмовитися від рейтингового розподілу;
- чи може лікарня залишити заявку, щоб отримати конкретного інтерна;
- що буде, якщо студент-бюджетник не піде працювати інтерном після шостого курсу;
- чи може бюджетник відшкодувати вартість навчання за шість років, щоб піти на контрактну форму інтернатури;
- коли можна очікувати фінального варіанта наказу.

Більше інформації за QR-кодом



# Онкореконструктивне лікування BRCA2-асоційованого раку грудної залози: клінічний випадок

Рак грудної залози (РГЗ) у молодих жінок з мутаціями в генах *BRCA1/2* становить особливу клінічну проблему через агресивний перебіг захворювання і високий ризик контралатерального раку. Вибір оптимальної тактики лікування потребує врахування не лише онкологічних принципів, але й психосоціальних аспектів та якості життя пацієнток репродуктивного віку. Сучасні підходи до хірургічного лікування спадкового раку молочної залози дають змогу виконувати профілактичні контралатеральні мастектомії з одномоментною реконструкцією, що особливо актуально для молодих пацієнток. В межах науково-практичної конференції «BreastGENEITY. Мультидисциплінарний шлях від скринінгу до комплексної реабілітації» була представлена спільна доповідь колективу авторів: завідувача відділення Міського мамологічного центру (м. Житомир), лікаря-онкохірурга Андрія Олександровича Безпалюка, лікаря-онколога вищої категорії, хімієтерапевта Наталії Миколаївни Отченаш, лікаря-онкохірурга Ярослава Олександровича Сущенка та лікаря-онкохірурга, мамолога Миколи Володимировича Міненка. Доповідь була присвячена клінічному випадку комплексного лікування молодої пацієнтки із *BRCA2*-асоційованим РГЗ. Особливу увагу було приділено сучасним аспектам хірургічного лікування, зокрема застосуванню шкірозберігаючої мастектомії з одномоментною реконструкцією.

## Клінічний випадок

Пацієнтка, 41 рік, звернулася до Харківського обласного центру онкології зі скаргами на новоутворення в правій грудній залозі. Первинне ультразвукове дослідження (УЗД) грудних залоз від 25.10.23 виявило в правій грудній залозі на позиції «12 годин» на глибині 3,0 см вогнище утворення розміром 44,0×35,0×17,0 мм, яке кваліфікували як ліпому (BI-RADS 3). Подальша мамографія від 31.10.23 продемонструвала в правій грудній залозі ретроареоларно овальну тінь із чіткими нерівними контурами розміром 4,6×3,0 см, що відповідало категорії BI-RADS 4B при типі будови ACR-A (рис. 1).

Для уточнення поширеності процесу 20.11.23 було виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза та голови з контрастуванням. У верхніх відділах правої грудної залози визначалось неопластичне утворення діаметром 35 мм. Шкіра залози не була потовщена, ознак інвазій у шкіру та передню грудну стінку не виявлено. В правій аксиллярній та субпекторальній ділянках визначались регіонарні лімфатичні вузли розміром 5-6 мм, окремі з яких підсилювались при контрастуванні, через що виникла підозра щодо їхнього метастатичного ураження. Ознак віддаленого метастазування на рівні сканування не виявлено.

Морфологічна верифікація діагнозу проведена 14.11.23 шляхом трепан-біопсії. Гістологічне дослідження виявило помірно диференційовану (G2) інвазивну карциному неспецифікованого типу грудної залози. Імуногістохімічне дослідження продемонструвало такий фенотип пухлини: експресія естрогенових рецепторів – 80%, прогестеронових рецепторів – 20%, HER2/neu статус

негативний (0), індекс проліферації Ki-67- 5%. Додатково було виявлено патогенну мутацію в гені *BRCA2*.

З урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини, молодого віку пацієнтки та наявності *BRCA2*-мутації мультидисциплінарна команда ухвалила рішення про проведення неoad'ювантної поліхімієтерапії. В період із 27.12.23 по 18.06.24 проведено лікування за схемою: чотири цикли АС із подальшими 12-ма щотижневими введеннями паклітакселу в комбінації з карбоплатином. Паралельно проводилась ендокринна терапія Гозереліном 3,6 мг підшкірно кожні 28 днів.

Ефективність лікування оцінювалась за допомогою контрольних МСКТ. Перше контрольне дослідження від 15.03.24 продемонструвало зменшення розміру утворення до 29 мм (зменшення на 17% порівняно із початковим розміром). Під час другого контрольного дослідження від 01.06.24 зафіксоване подальше зменшення до 26,0 мм (загальне зменшення на 26%). В обох випадках констатована стабілізація процесу відповідно до критеріїв RECIST 1.1. Контрольне УЗД грудних залоз від 06.06.24 підтвердило позитивну динаміку: розмір утворення зменшився до 27,0×16,1 мм порівняно з початковим 44,0×35,0×17,0 мм.

10.07.2024 виконано оперативне втручання в обсязі шкірозберігаючої мастектомії з одномоментною реконструкцією (рис. 2). Патогістологічне дослідження післяопераційного матеріалу виявило інвазивну карциному неспецифікованого типу з ознаками лікувального патоморфозу, без лімфоваскулярної та периневральної інвазії, з чистими краями резекції. Розмір залишкової пухлини становив 2,5×2,2×1,7 см. Досліджено п'ять лімфатичних вузлів, всі – без ознак метастатичного ураження. Імуногістохімічне



А.О. Безпалюк



Н.М. Отченаш



Я.О. Сущенко



М.В. Міненко

дослідження післяопераційного матеріалу засвідчило зміни у фенотипі пухлини: підвищення експресії естрогенових рецепторів до 90%, зниження прогестеронових рецепторів до 1%, збереження негативного HER2/neu статусу та зниження Ki-67 до 1%.

12.09.24 виконано другий етап хірургічного лікування – лапароскопічну двобічну сальпінгооварієктомію. Заключний діагноз сформульовано як «інвазивна карцинома верхньо-зовнішнього квадранта правої грудної залози, стадія ІІВ, клінічна група ІІ, урТ2 урN0 (sn 0/5) M0 G2».

## Обговорення

Представлений клінічний випадок демонструє сучасний підхід до лікування *BRCA*-асоційованого РГЗ у молодої пацієнтки. Включення препаратів платини в схему неoad'ювантної хімієтерапії сприяло досягненню значного зменшення розміру пухлини. Виконання шкірозберігаючої мастектомії з одномоментною реконструкцією забезпечило оптимальний естетичний результат при дотриманні онкологічних принципів радикальності (рис. 3). Профілактична сальпінгооварієктомія є важливим компонентом лікування у носіїв *BRCA*-мутацій, що знижує ризик розвитку раку яєчників.

## Висновки

Індивідуалізований підхід до лікування *BRCA*-асоційованого РГЗ із урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини дає змогу досягти оптимальних онкологічних результатів. Використання сучасних хірургічних технік забезпечує можливість виконання органозберігаючих операцій із гарним естетичним результатом без компромісу щодо радикальності втручання.

Підготувала **Олена Речмедіна**



Рис. 1. Доопераційні фотографії пацієнтки з маркуванням локалізації пухлини



Рис. 2. Передопераційна розмітка за методикою WISE



Рис. 3. Післяопераційні фотографії через два місяці

# Рак стравоходу та стравохідно-шлункового переходу

## Стандарт медичної допомоги

**Рак стравоходу (РС) та стравохідно-шлункового переходу – поширене агресивне первинне злоякісне захворювання, яке характеризується швидким ростом і високою схильністю до рецидивів. Медична допомога пацієнтам із РС потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою (МДК) лікарів (онколога, хірурга-онколога, радіолога, рентгенолога, ендоскопіста, патологоанатома, лаборанта, психолога, лікаря з ультразвукової діагностики, лікаря з променевої терапії), які спеціалізуються на злоякісних новоутвореннях стравоходу.**

### Загальна частина

Назва діагнозу: Рак стравоходу.

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

C15 Злоякісне новоутворення стравоходу.

### Розділ 1. Організація надання медичної допомоги

**Положення стандарту медичної допомоги (СМД).** Медична допомога пацієнтам із РС надається у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) або підрозділах ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями (онкологічний ЗОЗ).

Лікарі різних спеціальностей мають бути обізнані щодо основних факторів ризику і клінічних проявів онкологічних захворювань з метою раннього виявлення та скерування пацієнта до онкологічного ЗОЗ.

**Обґрунтування.** Розрізняють два гістологічні типи РС: аденокарцинома і плоскоклітинна карцинома. Гістологічний тип впливає на алгоритми періопераційної терапії.

Відсутні доказові дані щодо специфічної профілактики РС.

Рання діагностика і швидкий початок лікування пацієнтів із РС попереджають інвалідизацію та передчасну смерть пацієнтів.

Ефективні системи комунікації, які відповідають конкретним потребам окремих осіб, є найважливішими для забезпечення своєчасної діагностики, направлення та лікування пацієнтів.

Управління терапевтичним процесом МДК вважається найкращою практикою лікування, а також невіддільним складником скоординованої допомоги в онкології.

### Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують спеціалізовану медичну допомогу для забезпечення своєчасного направлення, діагностики і лікування пацієнтів із РС.

2) Існує задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом і доступний МДК, що містить інформацію про діагноз пацієнта, лікування і подальше його ведення відповідно до цього СМД. Всі результати досліджень, консультувань, рекомендації, висновки тощо належним чином фіксуються у медичній документації.

3) Пацієнти і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються інформацією щодо їхнього стану, плану лікування і подальшого спостереження, отримують навички, необхідні для поліпшення результатів медичної допомоги, і контакти для додаткової інформації та консультації.

4) До складу МДК мають бути включені такі лікарі: онколог, хірург-онколог, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, патологоанатом, лаборант, лікар з ультразвукової діагностики, лікар із променевої терапії, які спеціалізуються на злоякісних новоутвореннях стравоходу.

5) МДК переглядає план лікування пацієнта з РС після завершення чергового етапу лікування або, за необхідності, зміни тактики лікування.

Бажані

6) За необхідності, до складу МДК можуть бути залучені лікар-дієтолог, фахівці, потрібні для надання паліативної допомоги, та інші.

### Розділ II. Діагностика РС

**Положення СМД.** Діагноз РС встановлюють в онкологічних ЗОЗ на підставі клінічних, рентгенологічних, ендоскопічних і хірургічних даних з обов'язковим гістологічним висновком щодо матеріалів морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення. Діагноз також може бути уточнений завдяки проведенню біопсії вторинних метастатичних вогнищ та цитологічного дослідження змивів з очеревици.

Пацієнтам, яким встановлено діагноз РС, можуть призначитись додаткові дослідження для уточнення деяких аспектів лікування, проведення періопераційної підготовки пацієнта та визначення прогнозу захворювання.

За результатами проведених обстежень з метою визначення стратегії лікування та вибору методу(-ів) терапії встановлюють стадію пухлинного процесу за класифікацією TNM (табл. 1-3).

Таблиця 1. Класифікація та стадіювання плоскоклітинної карциноми і аденокарциноми за системою TNM восьмого перегляду (2018)

Визначення для T, N, M	
<b>T</b> Первинна пухлина	<b>M</b> Віддалені метастази
<b>TX</b> Первинну пухлину неможливо оцінити	<b>M0</b> Віддалених метастазів немає
<b>T0</b> Немає ознак первинної пухлини	<b>M1</b> Віддалені метастази
<b>Tis</b> Дисплазія високого ступеня, що визначається як злоякісні клітини, обмежені базальною мембраною епітелію	<b>G</b> Гістологічний ступінь
<b>T1</b> Пухлина вражає власну пластинку, м'язову пластинку або підслизову оболонку	<b>GX</b> Ступінь не може бути оцінений
<b>T1a</b> Пухлина вражає власну пластинку або м'язову пластинку	<b>G1</b> Високодиференційований
<b>T1b</b> Пухлина вражає підслизову оболонку	<b>G2</b> Помірно диференційований
<b>T2</b> Пухлина вражає м'язову оболонку	<b>G3</b> Низькодиференційований, недиференційований
<b>T3</b> Пухлина вражає адвентиційну оболонку	<b>Площоклітинна карцинома</b>
<b>T4</b> Пухлина вражає сусідні структури	<b>Розташування. Критерії розташування (епіцентр пухлини в стравоході)</b>
<b>T4a</b> Пухлина вражає плевру, перикард, непарну вену, діафрагму або очеревину	<b>X</b> Розташування невідоме
<b>T4b</b> Пухлина вражає інші сусідні структури, такі як орта, тіло хребця, або дихальні шляхи	<b>Верхня</b> Шийний відділ стравоходу до нижньої межі непарної вени
<b>N</b> Регіонарні лімфатичні вузли	<b>Середня</b> Нижня межа непарної вени до нижньої межі нижньої легеневої вени
<b>NX</b> Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити	<b>Нижня</b> Нижня межа нижньої легеневої вени до шлунка, в т.ч. шлунково-стравохідний перехід
<b>N0</b> Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли	
<b>N1</b> Метастази в одному або двох регіонарних лімфатичних вузлах	
<b>N2</b> Метастази в 3-6 регіонарних лімфатичних вузлах	
<b>N3</b> Метастази в семи або більше регіонарних лімфатичних вузлах	

Таблиця 2. Групи прогностичних стадій AJCC (плоскоклітинна карцинома)

Клінічна стадія (сTNM)			Патологічна (pTNM)				Постнеоад'ювантна терапія (урTNM)						
Стадія	cT	cN	M	Стадія	pT	pN	M	G	Локалізація	Стадія	урT	урN	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0	н/д*	б/я	<b>I</b>	T0-2	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0-1	M0	<b>IA</b>	T1a	N0	M0	G1	б/я	<b>II</b>	T3	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0-1	M0	<b>IB</b>	T1a	N0	M0	GX	б/я	<b>IIIA</b>	T0-2	N1	M0
	T3	N0	M0		T1a	N0	M0	G2-3	б/я	<b>IIIB</b>	T3	N1	M0
<b>III</b>	T3	N1	M0		T1b	N0	M0	G1-3	б/я		T0-3	N2	M0
	T1-3	N2	M0		T1b	N0	M0	GX	б/я		T4a	N0	M0
<b>IVA</b>	T4	N0-2	M0		T2	N0	M0	G1	б/я	<b>IVA</b>	T4a	N1-2	M0
	б/я**	N3	M0	<b>IIA</b>	T2	N0	M0	G2-3	б/я		T4a	NX	M0
<b>IVB</b>	б/я T	б/я N	M1		T2	N0	M0	GX	б/я		T4b	N0-2	M0
					T3	N0	M0	G1-3	ниж.		б/я T	N3	M0
					T3	N0	M0	G1	верх./сер.	<b>IVB</b>	б/я T	б/я N	M1
				<b>IIIB</b>	T3	N0	M0	G2-3	верх./сер.				
					T3	N0	M0	GX	ниж./верх./сер.				
					T3	N0	M0	б/я	локалізація X				
					T1	N1	M0	б/я	б/я				
				<b>IIIA</b>	T1	N2	M0	б/я	б/я				
					T2	N1	M0	б/я	б/я				
				<b>IIIB</b>	T2	N2	M0	б/я	б/я				
					T3	N1-2	M0	б/я	б/я				
					T4a	N0-1	M0	б/я	б/я				
				<b>IVA</b>	T4a	N2	M0	б/я	б/я				
					T4b	N0-2	M0	б/я	б/я				
					б/я T	N3	M0	б/я	б/я				
				<b>IVB</b>	б/я T	б/я N	M1	б/я	б/я				

Таблиця 3. Групи прогностичних стадій AJCC (аденокарцинома)

Клінічна стадія (сTNM)			Патологічна (pTNM)				Постнеоад'ювантна терапія (урTNM)					
Стадія	cT	cN	M	Стадія	pT	pN	M	G	Стадія	урT	урN	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0	н/д*	<b>I</b>	T0-2	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0	<b>IA</b>	T1a	N0	M0	G1	<b>II</b>	T3	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N1	M0		T1a	N0	M0	GX	<b>IIIA</b>	T0-2	N1	M0
<b>IIIB</b>	T2	N0	M0	<b>IB</b>	T1a	N0	M0	G2	<b>IIIB</b>	T3	N1	M0
<b>III</b>	T2	N1	M0		T1b	N0	M0	G1-2		T0-3	N2	M0
	T3	N0-1	M0		T1b	N0	M0	GX		T4a	N0	M0
	T4a	N0-1	M0	<b>IC</b>	T1	N0	M0	G3	<b>IVA</b>	T4a	N1-2	M0
<b>IVA</b>	T1-4a	N2	M0		T2	N0	M0	G1-2		T4a	NX	M0
	T4b	N0-2	M0	<b>IIA</b>	T2	N0	M0	G3		T4b	N0-2	M0
	б/я T	N3	M0		T2	N0	M0	GX		б/я T	N3	M0
<b>IVB</b>	б/я T	б/я N	M1	<b>IIIB</b>	T1	N1	M0	б/я	<b>IVB</b>	б/я T	б/я N	M1
					T3	N0	M0	б/я				
				<b>IIIA</b>	T1	N2	M0	б/я				
					T2	N1	M0	б/я				
				<b>IIIB</b>	T2	N2	M0	б/я				
					T3	N1-2	M0	б/я				
					T4a	N0-1	M0	б/я				
				<b>IVA</b>	T4a	N2	M0	б/я				
					T4b	N0-2	M0	б/я				
				<b>IVB</b>	б/я T	б/я N	M1	б/я				

\* Немає даних; \*\*будь-як.

**Обґрунтування.** Клінічна картина РС на ранніх стадіях переважно є безсимптомною, зазвичай захворювання діагностують у пацієнтів при виникненні дисфагії. Більшість таких випадків можна зарахувати до локально-поширеного РС з ураженням параезофагеальних лімфатичних вузлів.

Диференціальна діагностика може включати такі патологічні стани, як лімфома, дрібноклітинна карцинома, лейоміосаркома стравоходу та стиснення стравоходу ззовні у випадку середостінної лімфаденопатії, викликані злоякісним процесом іншого генезу, а також доброякісні пухлини та непухлинні захворювання стравоходу.

У разі раннього РС необхідне проведення ендоскопічного ультразвукового дослідження (ендоУЗД) для остаточного стадіювання, оскільки отримані дані впливають на передопераційне лікування пацієнта з РС.

Необхідне ендоскопічне дослідження, що супроводжується біопсією з метою патогістологічного дослідження, яке здатне підтвердити діагноз і встановити ступінь диференціації пухлини для визначення прогностичних факторів і ухвалення терапевтичних рішень.

Комп'ютерна томографія (КТ) є основним методом візуалізації та діагностики розповсюдженості хвороби. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) проводиться у разі підозри на локальне поширення пухлини або віддалені метастатичні вогнища.

Діагностична лапароскопія проводиться у разі гістологічно верифікованої аденокарциноми стравоходу з метою виключення канцероматозу, визначення перитонеального канцер-індексу (PCI) та забору матеріалу з черевної порожнини для цитологічного і гістологічного дослідження, а також визначення місцевого поширення пухлини, у разі локалізації в межах досліджуваної ділянки, її резектабельності. На відміну від КТ, є референт-методом діагностики перитонеального карциноматозу. Бажано здійснювати відео- та фотофіксацію дослідження.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1) Діагностичні заходи для встановлення діагнозу РС включають збір анамнезу, фізикальне обстеження з метою виявлення клінічних ознак, що дають змогу запідозрити наявність злоякісного новоутворення, інструментальні та лабораторні дослідження крові з визначенням рівнів глюкози, загального білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, сечовини, креатиніну, альбуміну.

2) Діагностична та передопераційна візуалізація РС здійснюється за допомогою ендоскопічного дослідження з біопсією, КТ шиї, органів грудної, черевної порожнини (ОЧП) та органів малого таза (ОМТ) із внутрішньовенним контрастуванням, зі збереженням матеріалу на зовнішніх носіях.

3) Діагностична візуалізація за допомогою ендоУЗД здійснюється з метою остаточного стадіювання РС на I-III стадії.

4) Для морфологічної діагностики РС проводиться аналіз зразків тканин належної якості, отриманих шляхом біопсії, в акредитованій патогістологічній лабораторії.

5) Оцінювання нутритивного статусу пацієнта проводиться згідно із галузевими СМД з метою скринінгу мальнутриції.

6) Діагностична лапароскопія перед початком лікування пацієнтів з гістологічно верифікованою аденокарциномою стравоходу, тип I за класифікацією Siewert (Siewert I), які є кандидатами на радикальне лікування, має проводитись з метою стадіювання процесу та визначення резектабельності пухлини.

7) Проводиться цитологічна або гістологічна верифікація вторинних метастатичних вогнищ.

8) Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження для виявлення експресії HER2/neu проводиться для місцевопоширеної та метастатичної аденокарциноми стравоходу.

9) Обов'язкове проведення ІГХ дослідження з метою виявлення ампліфікації гену HER2/neu, мікросателітної нестабільності MSI/dMMR і експресії PD-L1 для пацієнтів з морфологічно верифікованою місцевопоширеною/метастатичною або нерезектабельною аденокарциномою стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання (Siewert I).

10) Обов'язкове проведення ІГХ дослідження з метою визначення експресії PD-L1 та мікросателітної нестабільності MSI/dMMR для всіх пацієнтів з місцевопоширеною/метастатичною нерезектабельною плоскоклітинною карциномою стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання.

#### Бажані

11) За клінічними показаннями діагностична і передопераційна візуалізація РС здійснюється за допомогою МРТ, позитронно-емісійної томографії.

12) Для місцевопоширеного і метастатичного РС проводиться ІГХ дослідження для виявлення експресії PD-L1 та мікросателітної стабільності/нестабільності пухлини.

13) Здійснювати відео-, фотофіксацію ендоскопічної діагностики і лікування, діагностичної лапароскопії або радикального хірургічного втручання.

### Розділ III. Лікування РС

**Положення СМД.** Спеціальне лікування РС полягає у застосуванні хірургічних, хіміотерапевтичних та променевих методів в різних комбінаціях, зокрема імунотерапії, а також паліативного і симптоматичного лікування.

Вибір стратегії лікування РС визначається МДК за результатами оцінювання таких факторів: диференціація пухлини, стадія захворювання, розташування пухлини, сукупність прогностичних факторів, вік і загальний стан пацієнта, його фізична та психологічність готовність до хірургічного лікування.

**Обґрунтування.** Основні прогностичні фактори РС залежать від гістологічних даних: пацієнти з аденокарциномою мають вищу п'ятирічну виживаність порівняно з пацієнтами, які мають плоскоклітинну карциному; від наявності ураження лімфатичних вузлів. Водночас комбіноване лікування (поліхіміотерапія (ПХТ) або передопераційна хіміопроменева терапія у комбінації з хірургічним лікуванням) забезпечує найбільш тривалу виживаність для пацієнтів із РС.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1) МДК за результатами діагностичних досліджень визначає індивідуальний план лікування пацієнта, який в подальшому може корегуватися залежно від клінічної ситуації; всі висновки документуються належним чином.

2) Члени МДК забезпечують виконання плану лікування відповідно до фаху: лікар-ендоскопіст визначає локальний рівень поширеності процесу і, за потреби, виконує повторну біопсію новоутворення; лікар-радіолог визначає рівень поширеності процесу та виключає наявність вогнищ вторинного ураження; лікар-онколог встановлює необхідність і визначає схему проведення періопераційної ПХТ; хірург-онколог встановлює необхідність проведення та обсяг хірургічного лікування; лікар-патологоанатом верифікує наявність злоякісного новоутворення за результатами біопсії первинного/вторинного вогнища, встановлює поширеність процесу за результатами післяопераційного патоморфологічного дослідження; лікар із променевої терапії встановлює необхідність проведення променевої терапії на доопераційному та післяопераційному етапах.

3) Вибір стратегії лікування і визначення плану лікування здійснюється відповідно до алгоритмів, наведених у додатках 1-4. Основні схеми ПХТ та режими променевої терапії наведені у додатках 5-7.

4) Хірургічне лікування пацієнтів із РС має проводитись в онкологічних ЗОЗ, які мають відповідне матеріально-технічне та кадрове забезпечення, а також досвід проведення подібних хірургічних втручань.

5) Обов'язковою умовою проведення хірургічного лікування є виконання лімфодисекції в об'ємі 2F.

6) Матеріал для післяопераційного патогістологічного висновку має містити дослідження щонайменше 15 лімфатичних вузлів.

7) Перед початком лікування при резектабельній пухлині та наявності пухлинного стенозу або нутритивної недостатності пацієнту показано відновлення харчування з наданням переваги стентуванню зони пухлинного стенозу стравоходу, за неможливості стентування – єюностомія.

8) Періопераційна (перед- та післяопераційна) ПХТ призначається пацієнтам із морфологічно верифікованою аденокарциномою стравоходу, стравохідно-шлункового з'єднання (Siewert I), зі стадією I-III (T>1, N0-3) резектабельного РС.

9) При проведенні неoad'ювантної ПХТ для аденокарциноми стравоходу при загальному стані пацієнта, що відповідає ECOG 0, перевага надається ПХТ за схемою FLOT.

10) Ад'ювантна/паліативна терапія за результатами хірургічного втручання призначається за рішенням МДК відповідно до додатка 6.

11) Передопераційна хіміопроменева терапія призначається пацієнтам із морфологічно верифікованою плоскоклітинною карциномою стравоходу, зі стадією I-III (T>1, N0-3) резектабельного РС.

12) Для пацієнтів зі стадією I-III (T>=1b, N0-3) резектабельного РС, у яких хірургічне лікування було проведено без призначення передопераційної ПХТ, призначається ад'ювантна хіміопроменева терапія з використанням фторпіримідинів або системна ПХТ.

13) Передопераційна хіміопроменева терапія передбачає дистантну променеву терапію (сумарна опромінювальна доза 50-50,4 Гр, разова опромінювальна доза 1,8-2 Гр) у комбінації з наданням переваги радіомодифікуючій передопераційній ПХТ за схемою паклітаксел + карбоплатин.

14) Для пацієнтів із морфологічно верифікованою аденокарциномою з місцевопоширеним/метастатичним нерезектабельним РС, які потенційно здатні отримувати трикомпонентні схеми ПХТ з низьким ризиком ускладнень та летальності, асоційованої з хіміопрепаратами, призначається перша лінія паліативної ПХТ із застосуванням триплетних схем за рішенням МДК.

15) Для пацієнтів з аденокарциномою стравоходу і стравохідно-шлункового з'єднання (Siewert I), які за результатами оцінювання функціонального статусу та у зв'язку з наявністю тяжкої декомпенсованої патології не можуть отримувати триплетну ПХТ, рекомендовано використання комбінацій фторпіримідинів із цисплатином або оксаліплатином.

16) Для пацієнтів із морфологічно-верифікованою плоскоклітинною карциномою, місцевопоширеним/метастатичним нерезектабельним РС рекомендованою схемою ПХТ у першій лінії паліативної терапії є схема з використанням фторпіримідинів та оксаліплатину.

17) Пацієнтам із місцевопоширеним/метастатичним нерезектабельним РС (морфологічно-верифікована аденокарцинома) в першій лінії призначаються двокомпонентні схеми ПХТ в комбінації із трастузумабом за наявності ампліфікації гену HER2/neu.

18) Для пацієнтів із морфологічно верифікованою аденокарциномою, плоскоклітинною карциномою з поширеним/метастатичним РС паліативна терапія призначається згідно з додатками 2-4.

19) У разі якщо загальний стан пацієнта відповідає ECOG ≥3, пацієнту призначається симптоматична терапія, що направлена на лікування загрозливих станів: ендоскопічна коагуляція при кровотечі, стентування (рекомендовано), єюностомія при обструкції, контроль больового синдрому та лікування емеzisу антиеметичними лікарськими засобами.

#### Бажані

20) Для пацієнтів із T4b за рішенням МДК можливе проведення мультивісцеральних резекцій в онкологічних ЗОЗ.

21) Для проведення трикомпонентної ПХТ у пацієнтів із морфологічно верифікованою аденокарциномою стравоходу, стравохідно-шлункового з'єднання (Siewert I) необхідна імплантація підшкірної центральної венозної порт-системи.

22) При пухлинах I-II стадії бажаним методом хірургічного втручання є малоінвазивне видалення (малоінвазивна операція Льюїса): лапароскопія + обмежена торако-томія.

Продовження на стор. 34.

**Розділ IV. Подальше спостереження**

**Положення СМД.** Через високу небезпеку виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з РС після спеціального лікування мають перебувати під спостереженням лікаря загальної практики – сімейного лікаря з плановими оглядами в онкологічному ЗОЗ.

Лікар загальної практики – сімейний лікар веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців, зокрема виконання плану спостереження.

**Обґрунтування.** Хоча більшість (приблизно 90%) рецидивів виникають протягом перших двох років після завершення місцевої терапії, потенційно рецидиви, які потребують дій, іноді виявляють більше ніж через п'ять років після місцевої терапії.

Цілями програми подальшого спостереження після лікування пацієнтів є виявлення потенційно резекційних рецидивів і безперервне оцінювання ранніх і віддалених результатів проведеного лікування. Режим подальшого спостереження пацієнтів із РС може включати фізикальний огляд, КТ органів грудної клітки (ОГК), ОЧП, ОМТ кожні шість місяців протягом перших двох років після закінчення лікування та щорічно протягом наступних трьох років, ендоскопію за клінічними показаннями.

Відмінності в спостереженні за РС на ранній стадії свідчать про гетерогенний потенціал рецидиву і загальної виживаності, тому рекомендації відрізняються залежно від глибини інвазії та методу лікування.

**Критерії якості медичної допомоги**

*Обов'язкові*

1) Пацієнти з РС після проведення спеціального лікування перебувають під спостереженням у лікаря загальної практики – сімейного лікаря та лікаря-онколога впродовж п'яти років.

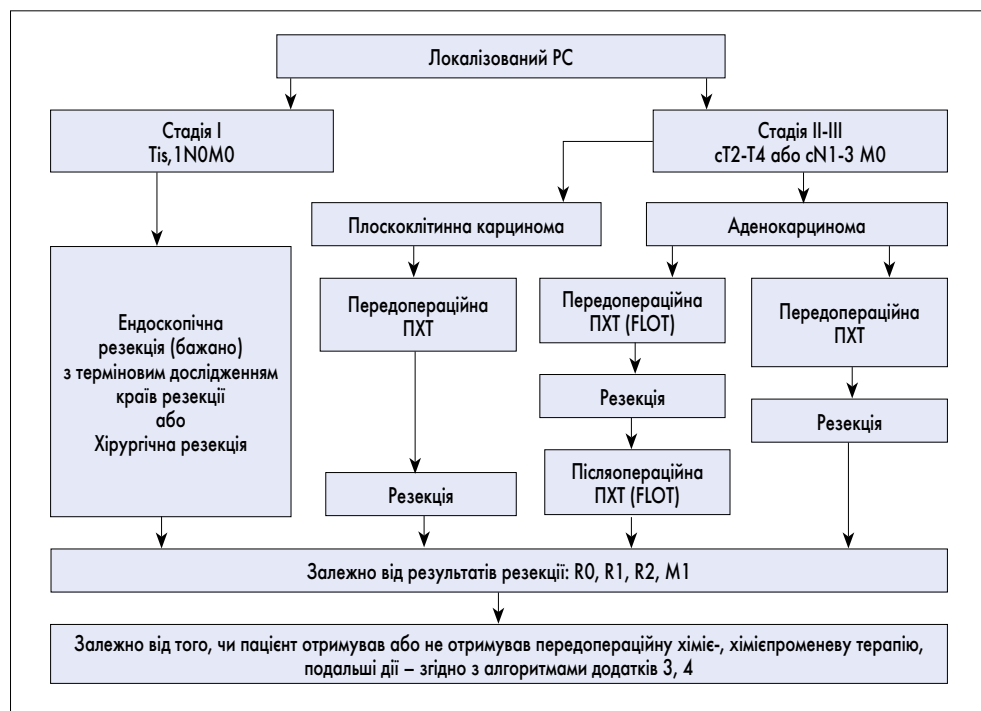
2) Пацієнтам із РС після проведення комбінованого радикального лікування планове обстеження здійснюється кожні три-чотири місяці протягом першого року, потім кожні шість місяців протягом трьох років, а згодом щорічно.

3) План спостереження пацієнтів із РС після проведення комбінованого радикального лікування:

- опитування та фізикальний огляд; ендоскопічне дослідження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту для пацієнтів із р-стадією 0-I (Tis, T1a і T1b); T1b, будь-який N; стадію II або III (T2–T4, N0–N+, T4b) – кожні три місяці протягом першого року, потім кожні шість місяців протягом другого року, а згодом щорічно;
- КТ ОГК/ОЧП/ОМТ із внутрішньовенним контрастуванням;
- загальний аналіз крові;
- ПЕТ/КТ при підозрі на продовження рецидиву/хвороби.

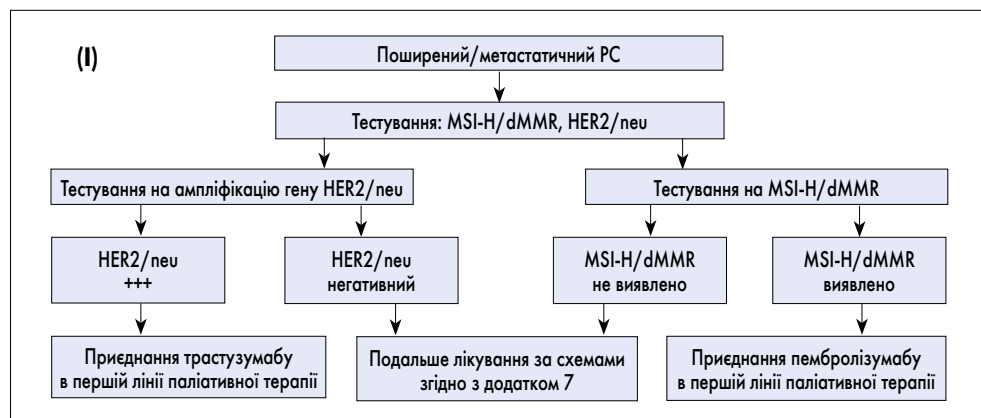
**Додаток 1**

**Алгоритм лікування локалізованого РС**



**Додаток 2**

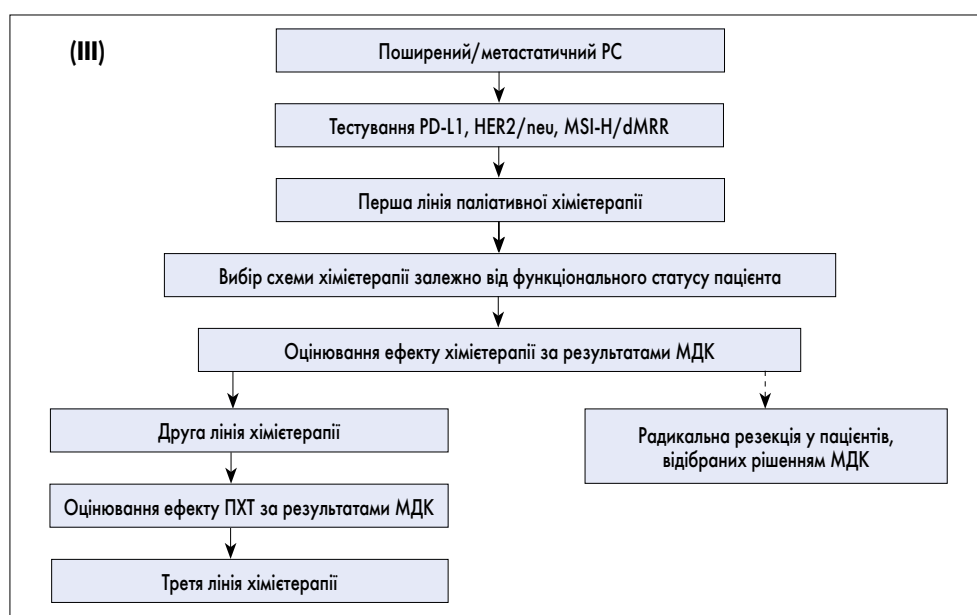
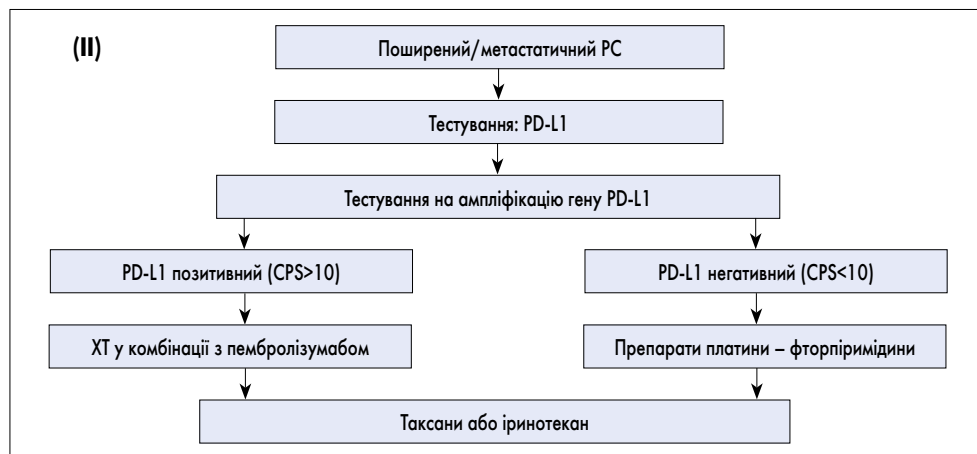
**Алгоритм лікування поширеного та метастатичного РС залежно від виду і результатів тестування**



**Рак стравоходу та стравохідно-шлункового переходу**

**Стандарт медичної допомоги**

Продовження. Початок на стор. 32.

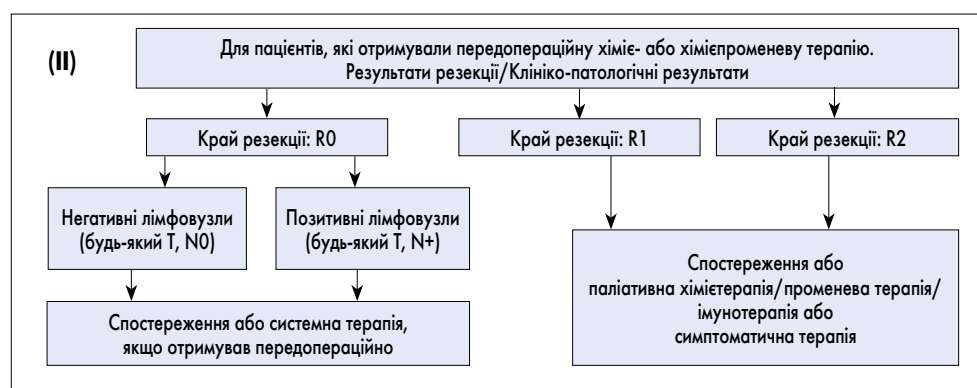
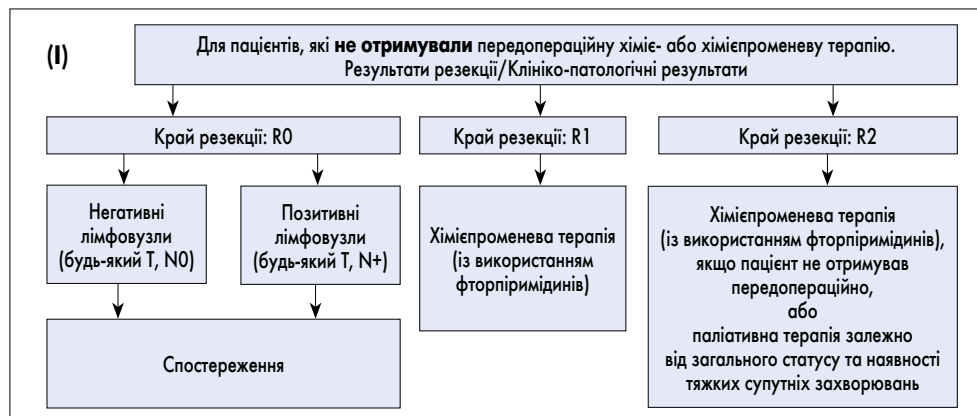


Залежно від функціонального статусу пацієнта (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) із морфологічно-верифікованою аденокарциномою) можуть бути призначені схеми хіміотерапії:

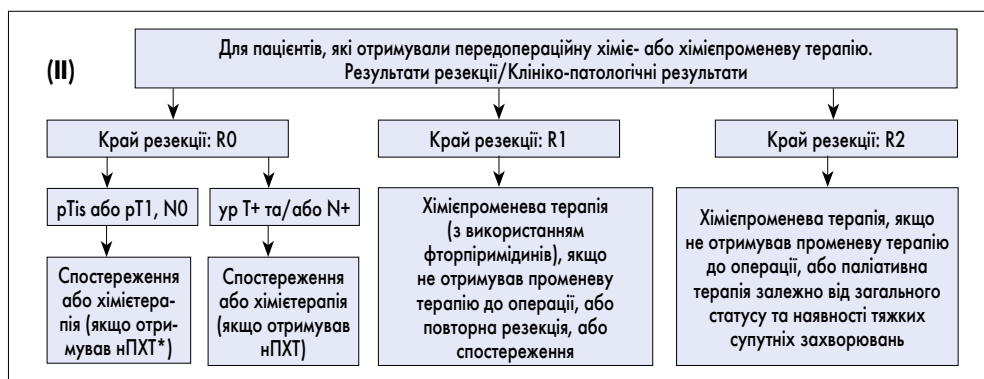
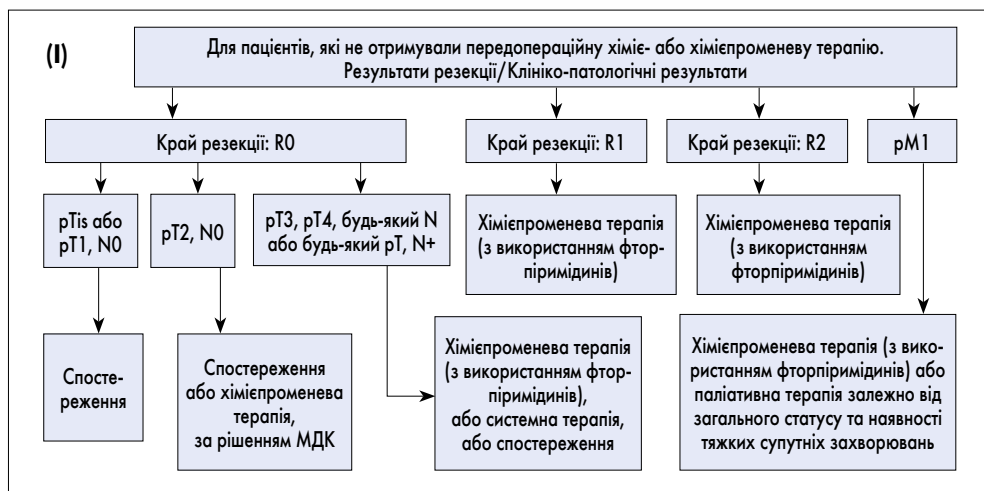
- 1) ECOG 0: FLOT – у пацієнтів, які потенційно здатні отримувати трикомпонентні схеми ПХТ із низьким ризиком ускладнень та летальності, асоційованої з хімієпрепаратами;
- 2) ECOG 1-2: двокомпонентні схеми ПХТ;
- 3) якщо загальний статус відповідає ECOG  $\geq 3$ , пацієнту призначають найкращу підтримувальну терапію (best supportive care) або таргетну терапію.

**Додаток 3**

**Алгоритм ад'ювантної терапії плоскоклітинної карциноми залежно від клініко-патологічних результатів**



**Додаток 4**  
Алгоритм ад'ювантної терапії аденокарциноми залежно від клініко-патологічних результатів



\*Неoad'ювантна поліхімієпроменевою терапія.

**Додаток 5**  
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ РС

**Дозування променевої терапії (ПТ):**

- 1) передопераційна ПТ: 41,4-50,4 Гр (1,8-2,0 Гр/день);
- 2) післяопераційна ПТ: 45-50,4 Гр (1,8-2,0 Гр/день);
- 3) радикальна ПТ: 50-50,4 Гр (1,8-2,0 Гр/день).

**Підтримувальна терапія**

Слід уникати перерв у лікуванні або зниження дози при керованих станах гострої токсичності. Надається перевага ретельному моніторингу пацієнта та активній підтримувальній терапії порівняно з перервами у лікуванні.

**Нормальна тканинна толерантність дози**

Планування лікування важливе для зменшення непотрібної дози для органів, що належать до групи ризику.

Доза в легенях може потребувати особливої уваги, особливо у пацієнтів, які отримували лікування перед операцією. Визнано, що ці рекомендації щодо дозування можуть бути відповідно перевищені залежно від клінічних обставин.

<b>Легені</b> V <sub>40 Гр</sub> ≤10% V <sub>30 Гр</sub> ≤15% V <sub>20 Гр</sub> ≤20% V <sub>10 Гр</sub> ≤40% V <sub>05 Гр</sub> ≤50% Середнє <20 Гр	Ліва нирка, права нирка (оцініть кожен окремо) Не більше 33% об'єму може отримати 18 Гр Середня доза <18 Гр
Спинний мозок Макс. ≤45 Гр	Печінка V <sub>20 Гр</sub> ≤30% V <sub>30 Гр</sub> ≤20% Середнє значення <25 Гр
Кишечник Макс. доза для кишечника < макс. дози запланованого цільового об'єму (PTV) D 05 ≤45 Гр	Шлунок Середня <30 Гр (якщо не в межах PTV) Макс. доза <54 Гр
Серце V <sub>30 Гр</sub> ≤30% (бажано ближче до 20%) Середнє значення <30 Гр	

**Додаток 6**  
Схеми ПХТ при РС

Періопераційна хімієпроменевою терапія	
Назва схеми ПХТ	Склад схеми ПХТ
<b>Схеми, яким надається перевага</b>	
Паклітаксел і карбоплатин	Паклітаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Карбоплатин АUC 2 в/в 1 день Щотижня протягом 5 тижнів
Капецитабін і оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 15 та 29 день 3 дози Капецитабін 625 мг/м <sup>2</sup> перорально два рази на день 1-5 день щотижня протягом 5 тижнів
Фторурацил і оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменево 1 день Фторурацил 800 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 і 2 день Повторити кожні 14 днів по 3 рази з опроміненням Фторурацил 300 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 4 дні (протягом 96 годин) щотижня Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в протягом 2 годин 1 день Повторити кожні 14 днів 3 рази з опроміненням

Періопераційна хімієпроменевою терапія (продовження)	
Назва схеми ПХТ	Склад схеми ПХТ
<b>Інші рекомендовані схеми</b>	
Фторурацил та цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 та 29 день Фторурацил 750-1000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1-4 та 29-32 день Повторити через 35 днів Цисплатин 15 мг/м <sup>2</sup> в/в щодня 1-5 день Фторурацил 800 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-5 день Повторити через кожні 21 день 2 рази
Капецитабін та цисплатин	Цисплатин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Капецитабін 800 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-5 днів Щотижня протягом 5 тижнів
Іринотекан та цисплатин	Іринотекан 65 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 8, 22 і 29 день Цисплатин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 8, 22 і 29 день
Паклітаксел та фторпіримідин	Паклітаксел 45-50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день щотижня Фторурацил 300 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія щодня 1-5 днів Щотижня протягом 5 тижнів Паклітаксел 45-50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Капецитабін 625-825 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-5 днів Щотижня протягом 5 тижнів

Періопераційна хімієпроменевою терапія (тільки для аденокарциноми грудного відділу стравоходу або EGJ)	
Схеми, яким надається перевага	
Фторурацил, кальцію фолінат, оксаліплатин і доцетаксел (FLOT) (4 цикли до операції та 4 цикли після операції)	Фторурацил 2600 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Доцетаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Повторити кожні 14 днів
Фторпіримідин і оксаліплатин (3 цикли до операції та 3 цикли після операції)	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменево введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 день Повторити кожні 14 днів
	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 2600 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день Повторити кожні 14 днів Капецитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів Оксаліплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Повторити кожний 21 день
<b>Інші рекомендовані схеми</b>	
Фторурацил і цисплатин (4 цикли до операції та 4 цикли після операції)	Фторурацил 2000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 48 годин 1-2 дні Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Повторити кожні 14 днів

Передопераційна хімієпроменевою терапія (тільки для аденокарциноми грудного відділу стравоходу або EGJ)	
Фторурацил та цисплатин	Фторурацил 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-4 дні Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Повторити кожний 21 день для 2 циклів перед операцією

Радикальна хімієпроменевою терапія (нехірургічна)	
Схеми, яким надається перевага	
Паклітаксел і карбоплатин	Паклітаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Карбоплатин АUC 2 в/в 1 день Щотижня протягом 5 тижнів
Фторурацил та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в дні 1, 15 та 29 по 3 дози Фторурацил 180 мг/м <sup>2</sup> в/в щодня 1-33 дні Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменево введення 1 день Фторурацил 800 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 і 2 день Повторити кожні 14 днів 3 рази з опроміненням, потім 3 рази без опромінення
Капецитабін і оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 15 та 29 день по 3 дози Капецитабін 625 мг/м <sup>2</sup> перорально двічі на день 1-5 днів щотижня протягом 5 тижнів
Фторурацил і цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 750-1000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-4 день Повторити кожні 28 днів 2 рази з опроміненням, потім 2 рази без опромінення
Капецитабін і цисплатин	Цисплатин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Капецитабін 800 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-5 днів Щотижня протягом 5 тижнів Інші рекомендовані схеми прийому
Таксан і цисплатин	Паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 8, 15 і 22 день Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Проводиться 1 цикл Доцетаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 і 22 день Цисплатин 60-80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 та 22 день Проводиться 1 цикл Доцетаксел 20-30 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Цисплатин 20-30 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Щотижня протягом 5 тижнів
Іринотекан та цисплатин	Іринотекан 65 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 8, 22 і 29 день Цисплатин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 8, 22 і 29 день
Паклітаксел і фторпіримідин	Фторурацил 300 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія щодня 1-5 днів Щотижня протягом 5 тижнів Паклітаксел 45-50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Капецитабін 625-825 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-5 днів Щотижня протягом 5 тижнів

Післяопераційна терапія, якій надається перевага	
Інші рекомендовані схеми прийому	
Капецитабін та оксаліплатин	Капецитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів Оксаліплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день
Фторурацил та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменево введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин на добу 1 і 2 дні Повторити кожні 14 днів Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 2600 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день повторити кожні 14 днів

Продовження на стор. 36.

# Рак стравоходу та стравохідно-шлункового переходу

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 32.

### Додаток 7

Перша, друга та наступні лінії ПХТ при метастатичному або місцевопоширеному РС (якщо місцева терапія не показана)

Терапія першої лінії	
Назва схеми ПХТ	Склад схеми ПХТ
	Схеми, яким надається перевага
Трастузумаб із ПХТ:	Трастузумаб 8 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім 6 мг/кг в/в кожний 21 день або Трастузумаб 6 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів
	Схеми ПХТ, яким надається перевага
Фторпіримідин та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 2600 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день повторити кожні 14 днів Капекитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів Оксаліплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день Капекитабін 625 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день
Фторпіримідин та цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 750-1000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-4 дні повторити кожні 28 днів Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в щодня 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 2000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 день повторити кожні 14 днів Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в/в щодня 1 день Капекитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів повторити кожний 21 день
Фторпіримідин (фторурацил або капекитабін), оксаліплатин та пембролізумаб	Пембролізумаб 200 мг в/в кожен 21 день до 2 років Капекитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу кожні 1-14 днів Оксаліплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день до 6 циклів (всього 18 тижнів) Пембролізумаб 200 мг в/в кожен 21 день до 2 років Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин на добу 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів до 9 циклів (всього 18 тижнів)
Фторпіримідин (фторурацил або капекитабін), цисплатин і пембролізумаб	Пембролізумаб 200 мг в/в кожен 21 день до 2 років Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 800 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1-5 днів повторити кожний 21 день до 6 циклів Пембролізумаб 200 мг в/в кожний 21 день до 2 років Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Капекитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально двічі на добу 1-14 днів повторити кожний 21 день до 6 циклів (всього 18 тижнів)
	Інші рекомендовані схеми прийому
Трастузумаб і пембролізумаб із фторпіримідин і оксаліплатин або цисплатин (лише для позитивної аденокарциноми з гіперекспресією HER2)	Трастузумаб 8 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім Трастузумаб 6 мг/кг в/в кожний 21 день або Трастузумаб 6 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів Пембролізумаб 200 мг в/в 1 день повторити кожні 3 тижні або Пембролізумаб 400 мг в/в 1 день повторити кожні 6 тижнів
Фторпіримідин і оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 2600 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день повторити кожні 14 днів Капекитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів Оксаліплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день Капекитабін 625 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день
Фторпіримідин та цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 750-1000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-4 дні повторити кожні 28 днів Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в щодня 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 2000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 день повторити кожні 14 днів Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в/в щодня 1 день Капекитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> перорально 2 рази на добу 1-14 днів повторити кожний 21 день

Фторурацил та іринотекан	Іринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин на добу 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів Іринотекан 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 500 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 2000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день Щотижня протягом 6 тижнів з наступною перервою на 2 тижні без лікування
Паклітаксел з або без цисплатину або карбоплатину	Паклітаксел 135-200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 2 день повторити кожний 21 день Паклітаксел 90 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожні 14 днів Паклітаксел 200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Карбоплатин AUC 5 в/в 1 день повторити кожний 21 день Паклітаксел 135-250 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день щотижня повторити кожні 28 днів
Доцетаксел з або без цисплатину	Доцетаксел 70-85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Цисплатин 70-75 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день Доцетаксел 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день
Фторпіримідин	Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів Фторурацил 800 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-5 днів повторити кожні 28 днів Капекитабін 1000-1250 мг/м <sup>2</sup> перорально двічі на день 1-14 днів повторити кожний 21 день
Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин, і фторурацил	Доцетаксел 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні Цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 3 день повторити кожні 14 днів Доцетаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів Доцетаксел, карбоплатин і фторурацил Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Карбоплатин AUC 6 в/в 2 дні Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-3 дні повторити кожний 21 день

Терапія другої лінії та наступна терапія	
Схеми прийому, яким надається перевага	
Пембролізумаб (терапія другої лінії плоскоклітинної карциноми стравоходу з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥10)	Пембролізумаб 200 мг в/в 1 день повторити кожний 21 день Пембролізумаб 400 мг в/в 1 день повторити кожні 6 тижнів
Рамуцирумаб і паклітаксел (лише для аденокарциноми)	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 та 15 дні Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> 1, 8 та 15 дні повторити кожні 28 днів
Таксан	Доцетаксел 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожен 21 день Паклітаксел 135-250 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день повторити кожний 21 день Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в щотижня повторити кожні 28 днів Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1, 8, 15 дні повторити кожні 28 днів
Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин, і фторурацил	Доцетаксел 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні Цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 3 день повторити кожні 14 днів Доцетаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Оксаліплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів
Доцетаксел, карбоплатин і фторурацил	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Карбоплатин AUC 6 в/в 2 дні Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1-3 дні повторити кожний 21 день
	Інші рекомендовані схеми
Рамуцирумаб (лише для аденокарциноми)	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 день повторити кожні 14 днів
Іринотекан та цисплатин	Іринотекан 65 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 та 8 дні Цисплатин 25-30 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 та 8 дні повторити кожний 21 день
Фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб (тільки для аденокарциноми)	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 день Іринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів
Іринотекан та рамуцирумаб	Іринотекан 150 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 день Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 день повторити кожні 14 днів
Доцетаксел та іринотекан	Доцетаксел 35 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 та 8 дні Іринотекан 50 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 та 8 дні повторити кожний 21 день
	Корисно за деяких обставин
Пембролізумаб (для пухлин MSI- H/dMMR або пухлини з високим рівнем TMB (≥10 мутацій/мегабазу))	Пембролізумаб 200 мг в/в 1 день повторити кожний 21 день Пембролізумаб 400 мг в/в 1 день повторити кожні 6 тижнів

ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України  
09 січня 2025 р. № 68

Перегляд стандарту медичної допомоги заплановано на 2027 р.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску  
Медичної газети «Здоров'я України».  
Повний текст за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/smd\\_68\\_2025\\_rak-stravohodu.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/smd_68_2025_rak-stravohodu.pdf)



# Гемофілія: сучасні рішення в хірургічному лікуванні та подоланні інгібіторних форм

**Гемофілія як одне з найскладніших спадкових захворювань системи згортання крові потребує особливої уваги при хірургічних втручаннях. Оптимізація протоколів корекції гемостазу під час операцій залишається критично важливим завданням, оскільки навіть планові втручання можуть супроводжуватися значними геморагічними ускладненнями. Окремим викликом у лікуванні гемофілії є поява інгібіторів до факторів згортання крові, що суттєво ускладнює терапію та потребує індивідуалізованого підходу. У межах науково-практичної конференції за міжнародної участі «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2024 року» було представлено сучасні підходи до корекції гемостазу при хірургічних втручаннях та інноваційні стратегії терапії інгібіторної форми гемофілії (ІФГ).**



Керівник групи хірургічного відділення клініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів) Андрій Степанович Каліш презентував доповідь «Корекція гемостазу в пацієнтів із гемофілією при виконанні планових та ургентних операційних втручань».

Лікування гемофілії пройшло значний еволюційний шлях від 1960-х рр., коли було відкрито метод кріопреципітації, що дав змогу виділити необхідний білок і розпочати лікування кров'ю та плазмою. За цей період медична спільнота зіткнулася з низкою викликів включно з епідемією СНІДу та гепатитів, що призвело до необхідності впровадження вірусної інактивації препаратів. Подальший розвиток галузі виявив таке ускладнення, як інгібітори, що зумовило появу шунтових препаратів. Наступним етапом стала поява рекомбінантних препаратів, які постійно вдосконалювалися. На сучасному етапі впроваджено препарати нефакторної терапії. Проте, незважаючи на значний прогрес, досі не вдалося досягти основної мети – нульової кровотечі та відсутності уражень суглобів.

У сучасній гематології перед лікарями, що лікують пацієнтів із гемофілією, постають декілька ключових проблем. Нагальною залишається проблема розвитку інгібіторів, які значно ускладнюють перебіг захворювання та потребують особливої уваги. Другою за значимістю є проблема дітей із мікрогемартрозами або субклінічними синовітами (Srivastava A., 2020; Weyand A.C., 2019).

Золотим стандартом лікування є профілактична терапія. Сучасний підхід до профілактичного лікування базується на фармакокінетичних параметрах, фенотипі кровотеч та оцінюванні стану здоров'я суглобів. Призначаючи профілактичне лікування, необхідно враховувати ризик виникнення інгібіторів та можливість корекції кровотеч при ІФГ.

В арсеналі лікарів наявні різні препарати, деякі з яких використовуються вже понад 45 років, а також нові засоби нефакторної терапії, які застосовуються протягом останніх семи років. Кожен препарат має своє місце в терапії. Наприклад, антиінгібіторний протромбіновий комплекс (аРСС, препарат ФЕЙБА) застосовується за потребою для рутинної профілактики, контролю епізодів спонтанних кровотеч та при хірургічних втручаннях у пацієнтів з гемофілією А чи В з інгібіторами. Рекомбінантний VII (rVIIa) фактор є препаратом безпосередньої гемостатичної дії, який використовується за потребою і при хірургічних втручаннях, але не для профілактики.

Сучасні рекомендації свідчать про необхідність підтримання рівня фактора не менше 3-5%. Спостерігається тенденція до підвищення рекомендованого рівня фактора: якщо в 2011 р. оптимальним вважався рівень 15%, при якому зникають гемофілічні артропатії, то в 2018 р. цей показник зріс до 30%, у 2020-му – до 35%, а в 2021 р. – до 50%. Оптимальним вважається рівень фактора від 15 до 50%, який теоретично міг би забезпечити нульову кровотечу.

При виникненні кровотечі у пацієнтів, які отримують профілактичне лікування еміцизумабом, важливо розуміти, що цей препарат підвищує рівень фактора приблизно до 15%. Хоча цього достатньо для профілактики, при активній кровотечі може знадобитися додаткове лікування. При незначній кровотечі можна застосовувати транексамову кислоту, при сильній кровотечі препаратом першої лінії є рекомбінантний VII фактор.

При операційних втручаннях замісну терапію потрібно проводити під прикриттям факторів згортання крові. У пацієнтів з інгібіторами застосовуються препарати шунтового механізму дії (аРСС або rVIIa). Важливо індивідуально підходити до класифікації операційних втручань та враховувати їхню складність. При великих операційних втручаннях необхідно підтримувати рівень фактора не менше 30% протягом всього післяопераційного періоду (Santagostino E., 2015).

**При планових операціях оптимальною є така тактика:**

1. при низькому титрі інгібіторів – використання концентрату фактора згортання у високих дозах;
2. при титрі інгібіторів >5 БО – введення аРСС за годину до операції (враховуючи особливості фармакокінетики препарату).

Особливу увагу слід приділяти моніторингу появи інгібіторів у післяопераційному періоді, особливо у дорослих пацієнтів, які отримують інтенсивну замісну терапію більше п'яти днів. Це пов'язано з підвищеним ризиком розвитку інгібіторів при тривалій замісній терапії.

## Клінічний випадок

Пацієнт, 46 років, звернувся до спеціалізованого гематологічного відділення з приводу псевдопухлини лівого стегна. В анамнезі встановлено важку форму гемофілії А. Передопераційне обстеження виявило рівень фактора VIII менше 1% при відсутності інгібіторів до фактора згортання VIII.

Проведено планове хірургічне видалення псевдопухлини. Операція минула без ускладнень, із мінімальною крововтратою, що не перевищувала 100 мл. Інтраопераційний період тривав без особливостей, всі патологічні тканини були успішно видалені. В ранньому післяопераційному періоді проводилась стандартна замісна гемостатична терапія.

На сьомий день післяопераційного періоду, на фоні повноцінної замісної терапії, у пацієнта розвинулись ускладнення у вигляді вираженого больового синдрому в ділянці післяопераційної рани, набряку м'яких тканин та кровотечі з післяопераційної рани. Під час проведення ургентної ревізії рани були евакуйовані гематоми та проведений ретельний гемостаз, проте видиме джерело кровотечі виявити не вдалося. Стандартна замісна терапія факторами згортання виявилась неефективною.

Лабораторна діагностика, проведена в ургентному порядку, виявила наявність інгібіторів до фактора VIII, що розвинулися *de novo* на фоні інтенсивної замісної терапії.

У зв'язку з цим було призначено аРСС в дозі 75 МО/кг маси тіла. На фоні модифікованої терапії досягнуто повного гемостазу, загоєння рани відбулось первинним натягом, стан пацієнта стабілізувався. Тривалість модифікованої замісної терапії становила понад три тижні.

**Отже, успішне проведення хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією та ІФГ потребує комплексного підходу, що включає ретельне передопераційне обстеження, індивідуальний підбір схеми гемостатичної терапії та постійний моніторинг її ефективності на всіх етапах періопераційного періоду. Особлива увага має приділятися своєчасній діагностиці розвитку інгібіторів та корекції терапії відповідно до отриманих результатів.**



В доповіді «Комбінована терапія у пацієнтів з ІФГ. Спірні питання» старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), доктор медичних наук Олександра Василівна Стасишин зупинилася на важливих аспектах діагностики та лікування пацієнтів з ІФГ, особливостях застосування шунтових препаратів.

ІФГ являє собою серйозне ускладнення замісної терапії факторами згортання крові, що характеризується розвитком інгібіторів до введених факторів VIII або IX. Ці антитіла належать переважно до імуноглобулінів класу G1, рідше G4, та демонструють кінетику першого типу, тобто пряму залежність між титром антитіл і ступенем нейтралізації

введеного фактора. Важливо зазначити про відмінності між гемофілією А та В щодо розвитку інгібіторів. При гемофілії А інгібітори зазвичай не супроводжуються алергічними реакціями, тоді як при гемофілії В наявність інгібіторів є фактором ризику розвитку анафілаксії. Це має принципове значення для вибору терапевтичної тактики.

Наявність інгібіторів призводить до суттєвого погіршення контролю над кровотечами. Хоча загальна частота геморагічних епізодів може не збільшуватися, їхній характер стає більш неконтрольованим, а деякі кровотечі можуть набувати катастрофічного характеру. Особливо це стосується пацієнтів старшого віку, які не отримували профілактичного лікування в дитинстві. У таких хворих спостерігається прогресуюча інвалідизуюча артропатія, що значно знижує якість життя і його тривалість.

**Діагностична настороженість щодо розвитку інгібіторів має виникати при неефективності стандартних доз факторів згортання для зупинки кровотеч, появи спонтанних кровотеч на фоні профілактичного лікування, а також при розвитку алергічних реакцій на введення препаратів факторів у пацієнтів з гемофілією В.**

Терапевтичні підходи до лікування кровотеч при ІФГ залежать від титру інгібітора. При низькому титрі (менше 5 БО/мл) можуть бути ефективними підвищені дози факторів VIII або IX. При високому титрі інгібітора введення високих доз фактора часто неефективне і може стимулювати підвищення титру антитіл, тому в таких випадках застосовують шунтові препарати.

У сучасній клінічній практиці використовують два основні шунтові препарати: аРСС та rFVIIa. Механізми їхньої дії різняться, що обумовлює відмінності в ефективності у різних пацієнтів. аРСС впливає і на зовнішній, і на внутрішній шлях згортання крові, містячи переважно неактивовані форми факторів протромбінового комплексу та невелику кількість активованого фактора VII. За даними, rFVIIa діє переважно через зовнішній шлях, стимулюючи утворення тромбіну на поверхні активованих тромбоцитів.

Порівняльні дослідження ефективності аРСС та rFVIIa показали, що через шість годин після введення їхня ефективність приблизно однакова, але через 24 години спостерігається посилення ефекту аРСС, який досягає максимуму через 36 годин (Astermark J., 2007). Однак важливо зазначити про наявність індивідуальної варіабельності відповіді на ці препарати, що обумовлює необхідність мати обидва в арсеналі лікування. Ефективність шунтових препаратів залежить від багатьох факторів включно з концентрацією фосфоліпідів на поверхні тромбоцитів, кількістю тромбоцитів (обидва препарати неефективні при тромбоцитопенії), концентрацією тканинного фактора, рівнем природних антикоагулянтів та наявністю тромбофілічних мутацій.

Особливої уваги заслуговує питання лікування кровотеч у пацієнтів, які отримують профілактику нефакторними препаратами, зокрема еміцизумабом. При виникненні проривних кровотеч у цих пацієнтів необхідно враховувати ризик розвитку тромботичної мікроангіопатії при застосуванні шунтових препаратів, особливо аРСС. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої федерації гемофілії (WFH), у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, перевагу слід віддавати rFVIIa через менший ризик тромботичних ускладнень. При застосуванні аРСС добова доза не має перевищувати 100 ОД/кг.

Важливим аспектом ведення пацієнтів з ІФГ є необхідність індивідуального підходу до вибору препаратів та схеми лікування. При неефективності одного шунтового препарату можливе послідовне застосування іншого або їхня комбінація, однак таке лікування має проводитися в спеціалізованих центрах із досвідом ведення пацієнтів з ІФГ.

**Отже, лікування ІФГ потребує диференційованого підходу з урахуванням типу відповіді інгібітора, індивідуальних особливостей пацієнта та характеру кровотечі. Наявність у терапевтичному арсеналі різних препаратів з різними механізмами дії дає змогу оптимізувати результати лікування, однак потребує ретельного моніторингу ефективності та безпеки терапії.**

Підготувала **Олена Речмедіна**

① 37

**Медична газета «Здоров'я України».**  
**Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»**

**Редакційна колегія**

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України  
**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет  
**А.П. Безносенко**, к. мед. н., завідувач науково-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку»  
**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології  
**Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»  
**Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**О.О. Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
**В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України  
**О.О. Колесник**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»  
**В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**І.І. Лісний**, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «Національний інститут раку»  
**Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
**В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин  
**О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України  
**Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»  
**Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку»  
**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
**Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України  
**В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України  
**В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України  
**А.А. Шудрак**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

**Засновник – Ігор Іванченко**  
**Медична газета «Здоров'я України».**

**Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»**

Видавець – ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»  
Ідентифікатор медіа R30-03347  
Передплатний індекс: 37634

ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Поштова адреса:

Офіс 23 в, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)  
Тел.: +380 (95) 117-34-36

Редакція .....a.khyts@health-ua.com

Відділ маркетингу.....chaplyzhenko@health-ua.com

Відділ передплати

та розповсюдження .....podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ГАЛЬВЕС ТРЕЙД»

Вул. Ломоносова, буд. 8, м. Київ, 03040.

Підписано до друку березень 2025 р.

Замовлення № 0200425.

Загальний наклад 10 200 прим.

За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ② призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їхню відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

**ПЕРЕДЧАСНА ВТРАТА**



У ніч на 26 лютого внаслідок ворожої атаки на Україну і влучання безпілотної ракети у житловий будинок на Київщині трагічно загинув заслужений лікар України, завідувач кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор **Павло Іванчов** та його дружина **Тетяна Кулик**, медійниця, журналістка агентства Укрінформ, ведуча проекту «Нація непереможних».

Павло Васильович був президентом Української асоціації доказової хірургії, керівником двох клінічних баз, відповідав за лікувальну роботу відділення хірургії № 3 Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та хірургічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 12, а також викладав. Серед його наукового доробку – 200 праць у співавторстві, 21 патент України на винахід, два свідоцтва про реєстрацію авторського права на підручник, науковий посібник і монографію. Нагороджений почесною відзнакою «Медична слава», медалями «Знання, душу, серце – людям», Europa Virtutibus Unita («Європа – союз цінностей»), Архістратига Михаїла, срібною медаллю Платона, відзнакою святого великомученика і цілителя Пантелеймона, за колективну роботу «Організація екстреної медичної допомоги та лікування гострої крововтрати в умовах бойових дій та клінічній практиці» отримав Національну премію України імені Бориса Патона.

**Колектив редакції Медичної газети «Здоров'я України» висловлює щирі співчуття рідним, колегам і всім близьким Павла Іванчова та Тетяни Кулик. Віримо, що загарбників і вбивць чекає неминуче покарання.**



**2025**  
**ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**

**20-22 ТРАВНЯ**  
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)



**МЕДИЧНА ВИСТАВКА**  
**«ГалMED»**

**В РАМКАХ ВИСТАВКИ:**

- VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

**В РАМКАХ ФОРУМУ:**

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів

**ЗА ПІДТРИМКИ:**

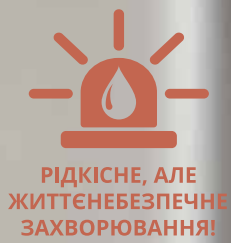
- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

**ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:**



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО**  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

[www.galexpo.com.ua/galmed/](http://www.galexpo.com.ua/galmed/)  
[facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)  
[www.instagram.com/galmed.lviv](https://www.instagram.com/galmed.lviv)



РІДКІСНЕ, АЛЕ  
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?  
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!  
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

**ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —  
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!<sup>1-4</sup>**

## Набута гемофілія А

### ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. *J Gerontol Geriatr.* 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. *Blood.* 2012; 120(1): 39–46.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!

