



№ 2 (95) 2025 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Онкологія

Гематологія

Хімієтерапія

Конференція

Інновації та співпраця
в дитячій онкології:
підсумки П'ятої конференції
УКАДОГ

Читайте на сторінці 10

Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

Канцерогенні ризики
забруднення
питної води тригалометанами
в прифронтових регіонах
України під час війни

Читайте на сторінці 4

Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

Найважливіше на симпозиумі
з раку грудної
залози в Сан-Антоніо
(SABCS-2024)

Читайте на сторінці 6

Уніфікований клінічний протокол

Рак ободової кишки

Читайте на сторінці 18

Лінпарза
олапариб
таблетки 150 мг

МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

Перший і єдиний PARP-інгібітор, схвалений для пацієнтів
з раннім HER2-негативним раком грудної залози
із гермінальними мутаціями генів BRCA^{1,2}

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування
дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози
на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію¹

зниження ризику інвазивного
рецидиву або смерті
у порівнянні з плацебо
На **42%**
BP=0,58; [99,5% ДІ: 0,41-0,82;
P<0,001]^{1,3}

зниження ризику смерті у порівнянні
з плацебо
Статистично значуще покращення
загальної виживаності
На **32%**
BP=0,68; [98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009]^{1,4}

BR – 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 UA14747/02/01 та UA14747/02/02. 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: оларапір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг оларапіру, 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 (НГТ). **Показання, Рак яєчників.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з поширенням (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 генів BRCA1/2 (гермінальними та/або соматичними), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнтів 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 бевасизумабом показана** для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із поширенням (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 бевасизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією генів 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 генів 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 генів BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопроширений 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 ім'юперад'ювантної 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 генів BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімуму 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 (mCRPC) та мутаціями генів BRCA1/2 (гермінальними та/або соматичними), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату; у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із mCRPC, яким клінічно не показане проведення хіміотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прикорму останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** На тілі 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 ($\geq 10\%$), були нудота, втома/астенія, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, дисгевзія, кашель, лейкопенія, запаморочення, задишка та диспнея. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевасизумабом для лікування раку яєчників або у 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 бевасизумабом — 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 застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Для отримання детальної інформації** перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 3 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистер; по 7 блистерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA14747/02/01 та UA14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. 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 (запросите відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedicastrazeneca.com/content/astrazeneca-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://contactazmedicastrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: 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. Сим'я Прахових, 54, 5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.

AstraZeneca

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 10.05.2022

Тематичний номер



**Впізнайте симптоми.
Врятуйте життя.¹**



FEIBA
Anti-Inhibitor Coagulant Complex

ФЕЙБА контролює спонтанні кровотечі ^{2*}



80.9%
ефективність
протягом
6 годин

95.2%
ефективність
протягом
24 годин

97.6%
ефективність
протягом
48 годин



Коротка інформація щодо медичної та застосування лікарського засобу «Еплон».

ФЕЙБА: діюча речовина: білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII (Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity); 1 флакон з порошком містить: білок плазми людини – 200–600 мг з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII, 500 Од, білок плазми людини – 400–1200 мг з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII, 1000 Од, білок плазми людини – 1000–3000 мг з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII, 2500 Од. Після відновлення вмісту флакона за допомогою розчинника, що додається, активність препарату ФЕЙБА в кожному флаконі становить: 50 одиниць/мл (для дозування 2500 Од/50 мл, 1000 Од/20 мл та 500 Од/10 мл) або 25 одиниць/мл (для дозування 500 Од/20 мл). Активність препарату ФЕЙБА виражається в одиницях активності фактора VIII. Од. одиниця активності визначається як активність препарату ФЕЙБА, що поручоче активності чинкового тромбопластину (субстрату) інгібітора фактора коагуляції крові людини VIII високої титру референтної плазми до 50 % від холодної проби ФЕЙБА містить фактори згортання II, IX та X переважно в неактивній формі. Фактор VII переважно в активній формі. Крім того, наявні 15 одиниць активності фактора згортання VIII (FVIIIa). **Лікарський засіб.** Така різниця в розчиннику для ін'єкцій та розчинника для перорального контролює різницю в спосіб застосування препаратів. **Фармакотерапевтична група:** інгібітори згортання крові. **Фармакологічні властивості.** Застосування препаратів ФЕЙБА показані для усунювання внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) або фібрinolізу. Пациєнтам із попереднім або заключним діагнозом ішемічного серця, а також пацієнтам із гострим тромбозом та/або артерією, не слід застосовувати препарат ФЕЙБА показане у випадках геморагічних ускладнень, що загрожують життю. Препарат ФЕЙБА протипоказаний при хірургічних втручаннях на серці з проведенням серцево-легеневого шунтування або процедурах, що передбачають екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО), з причини високого ризику тромботичних ускладнень. Препарат ФЕЙБА не слід застосовувати пацієнтам з гіперчутливістю до препарату, якщо є доступні терапевтичні альтернативи препарату ФЕЙБА. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після застосування препарату ФЕЙБА: гіперчутливість, запаморочення, головний біль, гіпотензія, висип. Позитивний результат на поверхні антитіла до гепатиту В. Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні препарату ФЕЙБА, класифікуються за системно-органічними класами MedDRA та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1 000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними). Інші побічні реакції, які спостерігаються в ході клінічних випробувань або в період після реєстрації: міалгія, підвищення печінкових ферментів, суди, розлади мовлення, тривожність, набряк легень. **Фармакокінетичні властивості.** **Фармакодинаміка.** **Механізм дії.** Згортання крові відбувається за рахунок активації фактора згортання X і його перетворення на Ха, який разом із кофактором Ва каталізує утворення тромбіну з протромбіну. Утворення достатньої кількості фактора Ха зазвичай вимагає комплексу факторів VIII та IXa. У людей (часто тих, хто хворіє на гемофілію A і B) можуть утворюватися інгібітори до факторів згортання VIII або IX в процесі замісної терапії за допомогою факторів VIII або IX, що попереджує утворення комплексу, який каталізує утворення фактора Ха. ФЕЙБА призводить до утворення фактора Ха та тромбіну без участі комплексу факторів VIIIa–IXa, таким чином обходячи інгібуючу дію інгібітора фактора VIII (або фактора IX). **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступності для дітей місці. За рецептом. **Виробник.** Такеда Мануфактурінг Австрія АГ / Takeda Manufacturing Austria AG, Р. П. МЗ України № UA/16954/01/01, UA/16954/01/02, UA/16954/01/03 від 10.04.2023 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09 Email: AE.Ukraine@takeda.com. «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Elevan, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com.

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданнях, що призначені для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Результати застосування брентуксимабу ведотину як консолідаційної терапії після аутологічної трансплантації стовбурових клітин при рецидивуючій/рефрактерній лімфомі Ходжкіна
Систематичний огляд та метааналіз13-14

ГЕМАТОЛОГІЯ

Хірургічне лікування пацієнтів із гемофілією: оцінювання впливу інгібіторів на результати та планування операцій 17

ОНКОЛОГІЯ

Найважливіше на симпозиумі з раку грудної залози в Сан-Антоніо (SABCS-2024)
Я.В. Шпарик.....6-9

Інновації та співпраця в дитячій онкології: підсумки П'ятої конференції УкаДОГ
Р.В. Кізіма, А.В. Качарян, Н.Ю. Мاسяк10-11

Рак ободової кишки
Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги.....18-23

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Канцерогенні ризики забруднення питної води тригалометанами в прифронтових регіонах України під час війни
О.О. Ковальов, В.О. Зуб, Т.М. Тищенко та ін.4-5

АКТУАЛЬНО

ВООЗ реалізує свій план доставки безкоштовних протипухлинних препаратів для хворих дітей



Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) 11 лютого 2025 р. запустила нову платформу з надання безкоштовних ліків від раку тисячам дітей, що живуть у країнах із низьким і середнім рівнем розвитку. За словами реалізаторів програми, перші ліки були доставлені до Монголії та Узбекистану, а подальші постачання заплановані до Еквадору, Йорданії, Непалу та Замбії в межах пілотної фази проекту. Очікується, що у цьому році таке лікування допоможе щонайменше 5000 дітей з онкологічними захворюваннями у 30 лікарнях цих шести країн. «Обрані для пілотної фази країни постійно безкоштовно отримуватимуть якісні ліки для лікування раку в дітей», – ідеться в заяві цієї спеціалізованої установи ООН.

ВООЗ заявила, що рівень виживаності онкохворих дітей у країнах із низьким і середнім рівнем розвитку становить нижче 30% порівняно із приблизно 80% у країнах із високим рівнем розвитку. «Занадто довго діти, які страждають від раку, не мали доступу до життєво важливих ліків», – заявив очільник ВООЗ Тедрос Аданом Гебреїсус. Ще шість країн отримали запрошення приєднатися до платформи. Загалом працівники ВООЗ сподіваються залучити 50 країн протягом наступних п'яти-семи років, забезпечивши ліками приблизно 120 000 дітей. За статистикою, приблизно 400 000 дітей у всьому світі щороку страждають від новоутворень. Більшість із таких пацієнтів живуть в умовах обмежених ресурсів.

«За оцінками, 70% дітей із цих закладів [у країнах із недостатнім рівнем розвитку] помирають від раку через такі фактори, як відсутність належного лікування, переривання терапії або неякісні препарати», – ідеться в повідомленні. ВООЗ заявила, що безкоштовне надання ліків продовжуватиметься після пілотної фази, а платформа в довгостроковій перспективі міцнішатиме. Про план створення такого проекту вперше було оголошено у грудні 2021 р., для його реалізації залучили дитячу лікарню Св. Юди в Мемфісі, штат Теннессі, США. Відомо, що ця некомерційна педіатрична лікувально-дослідна установа виділила 200 мільйонів доларів на запуск платформи.

Джерело: <https://www.stjude.org/media-resources/news-releases/2025-medicine-science-news/who-st-jude-launch-groundbreaking-international-delivery-of-childhood-cancer-medicines.html>



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!





Видавничий дім «Здоров'я України»



Health-ua.com



2025 ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

20-22 ТРАВНЯ

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

29 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.galeexpo.com.ua/galmed/
facebook.com/Lviv.Medical.Forum/
www.instagram.com/galmed.lviv

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету;
В.О. Зуб, д. мед. н., доцент кафедри фізичної реабілітації Національного університету «Чернігівська політехніка», народний депутат України IX скликання, голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету ВРУ з питань здоров'я нації, медичної допомоги і медичного страхування, голова Національної асоціації онкологів України;
Т.М. Тищенко, генеральний директор ДУ «Запорізький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ»; **К.О. Ковальов**, к. мед. н., засновник і директор благодійного фонду «Світ проти раку»

Канцерогенні ризики забруднення питної води тригалометанами в прифронтових регіонах України під час війни

Тривала збройна агресія проти України спричинила не лише гуманітарну катастрофу, але й суттєво погіршила екологічну ситуацію в прифронтових регіонах. Забруднення питної води токсинами і органічними сполуками потребує знезараження хлоруванням, що призводить до утворення тригалометанів (ТГМ) – потенційно канцерогенних сполук. В умовах воєнного стану, коли доступ до якісної питної води іноді стає критичним, оцінювання канцерогенних ризиків для населення східної України набуває особливої актуальності.



Хлорування питної води

Проблема якісної питної води турбувала людство протягом усієї історії цивілізації. Давні єгиптяни очищали воду, нагріваючи її на сонці, фільтруючи через пісок та зберігаючи у мідних посудинах. Гіппократ вважав, що найкраще пити дощову воду, яку перед споживанням слід кип'ятити та фільтрувати, щоб позбутися неприємного запаху. Для цього він розробив примітивний фільтр із тканини, відомий як «рукав Гіппократа».

У середньовіччі воду намагалися очищати, додаючи до неї лаврове листя, товчений корал або ячмінь, проте ці методи не захищали людей від смертельних інфекцій, таких як холера і черевний тиф.

Наприкінці XIX ст. власник однієї з приватних водопостачальних компаній у США вирішив зекономити на дорогій фільтраційній системі та застосував для знезараження води газоподібний вапняний хлор. Результати приголомшили: кількість колиформних бактерій у воді суттєво знизилася, а витрати виявилися значно меншими порівняно з іншими технологіями очищення.

Після спалахів епідемій у Великій Британії та США у 1905 р. було запроваджено масове хлорування води, через що значною мірою знизилось поширення холери, тифу та інших небезпечних інфекцій у великих містах.

Хлорування стало життєво важливим не лише для мирного життя, а й для військових потреб. Майор армії США Вільям Дж. Лістер розробив Lyster Bag – спеціальний брезентовий мішок, у якому вода знезаражувалася гіпохлоритом кальцію. Ця технологія широко використовувалася у військових таборах навіть під час війни у В'єтнамі.

Отже, хлорування питної води стало одним із найвагоміших досягнень профілактичної медицини XX ст. Завдяки доступному й ефективному методу знезараження було врятовано мільйони людських життів. У 1974 р. в США було ухвалено «Закон про безпечну питну воду», який регламентував стандарти очищення і контролю якості води. Така програма існує і в ЄС. У нашій країні нещодавно була затверджена державна програма «Питна вода України».

Тригалометани – побічні продукти дезінфекції води

Дезінфекція питної води є необхідним заходом для захисту громадського здоров'я від небезпечних інфекцій, що передаються через воду. Однак метод хлорування, який широко застосовується для знезараження, має і негативні

ефекти, обумовлені появою «побічних продуктів дезінфекції» (ППД).

Наявність ППД у хлорованій воді вперше зафіксував у 1974 р. хімік Рук у Нідерландах. Він припустив, що ці нові сполуки утворилися внаслідок хлорування гумінових речовин, що трапляються у природних водах річки Рейн, під час приготування питної води.

Одними з найбільш поширених ППД є ТГМ – хлороформ, бромдихлорметан, дибромхлорметан та трихлорметан. Ця група хімічних сполук утворюється під час знезараження води, коли органічні речовини вступають у реакцію із хлором.

Природні (поверхневі) питні води можуть містити значні концентрації органічних сполук, таких як поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), феноли, інсектициди, бензол, а також інші антропогенні забруднювачі, які потрапляють у водойми внаслідок промислової діяльності людини та особливо під час війни. Контактуючи із хлором, ці речовини вступають у реакцію, утворюючи токсичні побічні продукти.

Завдяки дослідженням ідентифіковані понад 800 низькомолекулярних, легких і напівлегких хімічних сполук, які утворюються під час хлорування. Серед них є альдегіди, оксигалогеніди, галопіроли, галокетони, галобензохінони та інші потенційно небезпечні речовини.

Незважаючи на широкий спектр побічних продуктів хлорування, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наголосила, що «ризики для здоров'я від цих речовин значно нижчі, ніж загроза від недезінфікованої води».

Попри існування альтернативних методів знезараження, хлор досі є найпоширенішим дезінфекційним засобом у світі. Його застосування забезпечує ефективне знищення патогенів, проте супроводжується утворенням ТГМ і галооцтових кислот, які при високих концентраціях можуть мати канцерогенну та токсичну дію. Це особливо актуально для регіонів, де через екологічні чи техногенні фактори вміст органічних речовин у воді є підвищеним.



Канцерогенність питної води для людини

Деякі ТГМ можуть мати канцерогенні властивості, хоча дані про вплив цих сполук на людину обмежені та переважно ґрунтуються на епідеміологічних дослідженнях. Останні свідчать, що тривала дія ТГМ через питну воду пов'язана з підвищеним ризиком деяких видів злоякісних пухлин включно з раком сечового міхура та товстої кишки. Доведено, що у тварин високі концентрації ТГМ (хлороформу) можуть викликати пухлини печінки та нирок.



О.О. Ковальов



В.О. Зуб



Т.М. Тищенко



К.О. Ковальов

Сьогодні, за класифікацією Міжнародного агентства з вивчення раку (МАВР), ТГМ зараховані до можливих або ймовірних канцерогенів (групи 2В та 2А).

Механізм канцерогенезу ТГМ остаточно не вивчений, але існує кілька гіпотез, заснованих на онкоепідеміологічних і експериментальних дослідженнях.

Основний вплив ТГМ на людину відбувається через вживання питної води, але можливі також інгаляція (наприклад, під час душу) та абсорбція через шкіру. Рівень ризику залежить від концентрації, часу дії та індивідуальних факторів людини (наприклад, віку та стану здоров'я).

Бромовані сполуки (бромформ, дибромхлорметан, бромдихлорметан) можуть викликати точкові мутації ДНК, взаємодіяти з макромолекулами, утворювати аддукти, що призводить до нестабільності генома. ТГМ здатні спричинити зміни експресії генів, які не пов'язані з мутаціями ДНК, наприклад, метилювання або модифікацію гістонів.

ТГМ індукують підвищене утворення активних форм кисню (ROS), що сприяє окисному пошкодженню ліпідів, білків та ДНК.

Деякі ТГМ діють як ендокринні руйнівники (endocrine-disrupting chemicals – EDCs), порушуючи сигнальні шляхи естрогенів та андрогенів. Це підвищує ризик гормонозалежного раку молочної залози, ендометрію, яєчника та простати.



Рак сечового міхура — найбільш чітко підтверджений тип злоякісної пухлини, пов'язаний із тривалим впливом ТГМ.

У 2004 р. було проведено об'єднаний аналіз шести північноамериканських та європейських досліджень «випадок — контроль», у яких встановлено, що концентрація ТГМ у воді на рівні 50,0 мкг/л підвищує ризик розвитку раку сечового міхура у чоловіків на 45%. При концентрації понад 100,0 мкг/л ризик розвитку пухлин статистично значуще зростає.

Хронічний вплив ТГМ також пов'язаний із підвищеним ризиком злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту, насамперед — карцином товстої та прямої кишок. Тривалий вплив ТГМ може викликати цитотоксичний стрес і канцерогенез у печінці. Деякі дослідження пов'язують вплив ТГМ із неходжкінськими лімфомами та лейкеміями, але механізм поки що вивчений недостатньо.

Отже, дослідження на тваринах показали, що ТГМ можуть викликати рак печінки, нирок і товстої кишки. Епідеміологічні дослідження на людях виявили зв'язок між впливом ТГМ і підвищеним ризиком раку сечового міхура, товстої та прямої кишки.

Забруднення питної води в прифронтових містах сходу України під час війни

Війна в Україні має руйнівні гуманітарні, соціальні, економічні та екологічні наслідки. Вплив бойових дій на довкілля і біосферу обумовлений прямим потраплянням у ґрунт і питну воду забруднювальних речовин, як-от нафтопродуктів, дизельного палива, важких металів, токсичних сполук, бойових та інших хімічних речовин.

Після детонації наземних мін та залишків боєприпасів важкі метали (мідь, залізо, свинець, цинк, миш'як) залишаються на поверхні землі протягом багатьох десятиліть і тривалий час забруднюватимуть ґрунтові води. Тисячі тонн металів потрапили до річок і водойм України, де знають корозії і отруюють водні екосистеми.

Зміни гідрологічного режиму каскаду Дніпровських водосховищ, зокрема внаслідок руйнування дамби Каховської ГЕС, сприяли значному підвищенню вмісту у воді річки Дніпро значимих гумінових органічних речовин, фіто- і зоопланктону.

Дані Офісу ООН з координації гуманітарних питань і дослідження українських екологів свідчать, що з перших днів війни водні екосистеми України зазнали значної шкоди. Підраховано, що тільки в 2022 р. 16 мільйонів українців залишилися без доступу до якісної води.

На сході країни найбільшим джерелом водопостачання води є річка Дніпро, забрудненість якої важкими металами, органічними речовинами та бактеріями протягом трьох останніх років є катастрофічно високою і продовжує зростати.

У Запорізькій області спостерігається високий рівень вмісту органічних речовин і солей у воді, таких як кальцій, магній, хлориди, сульфати, нітрати, алюміній, натрій, концентрація яких суттєво перевищує нормативні вимоги.

Волонтери фонду «Світ проти раку» і професійні гідрогеологи провели відбір проб, дослідили склад ґрунтової та артезіанської води у польових умовах і виявили значне забруднення водоносних горизонтів поблизу лінії фронту (місто Оріхів). Збільшення у шість разів загального вмісту солей свідчить про високу мінералізацію води, яка виявилася непридатною для споживання.

Одна із причин високого вмісту нітратів (утричі вище за норму) — розкладання органічних речовин або стічної води. Хлориди можуть бути індикатором локального забруднення через розливи або витіки з бойових матеріалів. Високий вміст натрію пов'язаний із вимиванням солей із ґрунту та зруйнованих промислових об'єктів. Високі

рівні сульфатів (у сім разів вище за норму) — із промисловими викидами або розкладанням органічних речовин. Джерелом високого вмісту кальцію та магнію (у шість разів та утричі вище за гранично допустиму концентрацію) можуть виявитися пошкоджені будівельні матеріали та природні бар'єри або руйнування поверхневих горизонтів ґрунту. Підвищений вміст алюмінію може бути результатом вимивання металу із ґрунту, особливо якщо відбуваються процеси, пов'язані з руйнуванням його шарів. Також до цього призводить забруднення ґрунтів промисловими джерелами.

Бойові дії, що супроводжуються витоком хімічних речовин або руйнуванням водонепроникних шарів ґрунту, можуть завдати шкоди глибинним пластам води. Нітрати та важкі метали, поступово проникаючи донизу, створюють зони концентрованого забруднення на великих глибинах. Цьому сприяють також пошкодження ґрунтових шарів через вібрації або вибухи.

Зміни в хімічному складі води в поверхневому та глибшому горизонті можуть свідчити про екологічну деградацію. Війна, руйнування інфраструктури, витік палива, хімікатів та боєприпасів, а також сільськогосподарські та побутові забруднення посилюють негативний вплив на водні ресурси і збільшують ризики хронічних захворювань у населення. Слід визнати, що наразі повний масштаб руйнувань водних ресурсів на території бойових дій оцінити неможливо.

Першочерговим завданням на цих територіях є забезпечення людей питною водою і уникнення епідемій інфекційних захворювань за допомогою ефективного знезараження.



Тригалометани в питній воді міста Запоріжжя

Дослідження фахівців Запорізького обласного центру контролю та профілактики хвороб виявили ще одну проблему сходу України, пов'язану з війною. Це зараження питної води органічними речовинами (сульфокислотами, амінокислотами, танінами, хінонами, вуглеводами), що потребує додаткового хлорування, внаслідок чого в ній з'являються ТГМ. Вміст цих хімічних речовин у питній воді перевищує в шість разів гранично допустиму концентрацію навіть для часу воєнного стану і становить 600 мг/л. Слід пам'ятати, що в ЄС гранично допустима концентрація ТГМ в питній воді не має перевищувати 100 мг/л.

Значне перевищення ТГМ в природній воді міста Запоріжжя залежить від наявності органічних сполук, дози хлорованого агента, тривалості хлорування і неможливості проведення процесу амонізації під час водопідготовки. Це пов'язано з порушенням логістичних шляхів на сході України.

Згідно із розрахунками індивідуального канцерогенного ризику за методикою BOO3 International Standards for Drinking-Water, хлорована водопровідна вода міста Запоріжжя належить до четвертого діапазону (De Manifest Risk) і дорівнює 1×10^3 , що є абсолютно неприйнятним показником для населення.

Окрім ТГМ, під час хлорування питної води утворюються й інші канцерогенні хімічні сполуки, які становлять потенційну загрозу для здоров'я людини.

Галогеноцтові кислоти (ГОК), такі як дихлороцтова кислота (ДХОК) і трихлороцтова кислота (ТХОК), утворюються внаслідок реакції хлору з органічними речовинами у воді. Дослідження на тваринах показали, що ГОК можуть викликати рак печінки та інших органів. Епідеміологічні дослідження на людях також виявили зв'язок між впливом ГОК і підвищеним ризиком розвитку раку.

Хлорити та хлорати можуть утворюватися внаслідок використання діоксиду хлору як дезінфікуючого засобу. Вони пошкоджують еритроцити і порушують функцію щитоподібної залози.

Хлороформ є одним із ТГМ, але його виділяють окремо через високу токсичність. Дослідження на тваринах, а також епідеміологічні дослідження на людях показали, що хлороформ може викликати рак печінки та нирок.

Хлорування води може призвести до утворення широкого спектра хлорорганічних сполук, багато з яких ще не повністю ідентифіковані. Деякі з них мають канцерогенний потенціал, але необхідні подальші дослідження для оцінювання їхнього ризику.

Фактори, що впливають на утворення канцерогенних сполук після хлорування питної води, включають високий рівень органічних речовин у початковій воді, концентрацію хлору, час контакту хлору з водою, температуру і рН води.

Важливо зазначити, що ризик розвитку раку після впливу цих сполук залежить від рівня експозиції та індивідуальної чутливості людини. Необхідні подальші дослідження для повного розуміння канцерогенного потенціалу ТГМ й оцінювання ризику для здоров'я людини.

Профілактичні заходи

Східна Україна зазнає безпрецедентного екологічного стресу через воєнні дії високої інтенсивності. Мало хто під час активних бойових дій замислюється про можливі захворювання у майбутньому. Але довгострокова смертність серед цивільного населення внаслідок війни може бути в сотні разів більшою, ніж початкова кількість загинувших безпосередньо від воєнної травми.

Проблема канцерогенних речовин в питній воді сьогодні є вкрай актуальною. У зв'язку з перевищенням рівня ТГМ у водопровідній воді державним службам слід вжити термінові та довгострокові заходи із безпеки населення. Слід пам'ятати, що застосування тільки бутильованої води повністю не вирішує проблеми, адже ТГМ можуть проникати в організм людини через дихання і транскутанно, що вважається більш небезпечним через їхній системний вплив.

Ось основні можливі рекомендації щодо зниження рівня ТГМ в питній муніципальній воді.

- Слід проводити постійний посилений моніторинг рівня ТГМ у питній воді, а також розширити перелік контрольованих параметрів включно з іншими побічними продуктами хлорування в усіх постраждалих районах сходу України. Особливої уваги потребують прифронтові регіони, де ситуація ускладнена воєнними діями.

- Бажано негайно переглянути й оптимізувати процес хлорування на водоочисних станціях і, можливо, використовувати альтернативні методи знезараження. До сучасних методів очищення води належать керамічні фільтри, мембранна і піщана фільтрація, зворотний осмос, ультрафіолетове випромінювання.

- В майбутньому слід провести модернізацію інфраструктури водоочисних станцій, вжити заходи для зменшення забруднення джерел питної води, впровадити системи попередньої обробки для видалення органічних речовин, які сприяють утворенню ТГМ.

Вкрай важливими є наукові дослідження оцінювання довгострокового канцерогенного впливу ТГМ на здоров'я населення. Для реалізації цих програм дуже важливою є співпраця з міжнародними експертами.

Розроблені рекомендації допоможуть державним службам ефективно реагувати на проблему забруднення питної води ТГМ та подбати про безпеку населення.

На рівні законодавчих і нормативних заходів слід переглянути і посилити національні стандарти якості питної води щодо ТГМ і впровадити суворіший контроль за їхнім дотриманням.

Питання щодо перевищення ТГМ у питній воді повністю співвідносяться із цілями та завданнями державної програми «Питна вода України». Вирішення цієї проблеми сприятиме захисту безпеки населення, особливо в умовах воєнного стану.



У статті використано результати дослідження: Соколовська А.В., Петруша Ю.Ю. Дослідження якості питної води за вмістом тригалогенметанів. ЛОГОС. Містечтво наукової думки. 2019. (8), 78-80. <https://doi.org/10.36074/2617-7064.08.017>

Я.В. Шпарик, к. мед. н., доцент, завідувач відділення хімієтерапії
КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

Найважливіше на симпозіумі з раку грудної залози в Сан-Антоніо (SABCS-2024)



Ця найбільша монотематична онкологічна конференція, що 10-13 грудня 2024 р. пройшла в Сан-Антоніо (США) вже 47-й раз, зібрала понад 11 000 зареєстрованих учасників. SABCS має свої особливості, які вирізняють його серед інших наукових заходів. Це обов'язкова вступна лекція, що відкриває першу генеральну сесію; традиційна меморіальна лекція William McGuire за видатні досягнення у дослідженні раку грудної залози (РГЗ); дискусії на актуальні та суперечливі теми (цього разу щодо деескалації хірургічних втручань на аксиллярній ділянці, значення широкого молекулярно-генетичного тестування, принципів реєстрації нових протипухлинних ліків з урахуванням орієнтованого на пацієнта лікування); підбиття підсумків наукових і практичних досягнень 2024 р. (т. зв. погляд із траншей) і, звісно, ознайомлення з новими результатами найважливіших клінічних досліджень у галузі РГЗ.



Наукову програму розпочав виступ Вільяма Келіна (William Kaelin), лауреата Нобелівської премії 2019 р. за відкриття, як клітини адаптуються до нестачі кисню. У лекції «(Повторно) виниклі принципи боротьби з раком за допомогою ліків» він, зокрема, зазначив: «У розробці ліків проти раку існує кілька передбачуваних істин — від ідеї, що асоціація з поганим прогнозом робить мішень ідеальною для дослідження, до припущення, що мутацій надто багато, аби врешті розв'язати проблему лікування конкретного типу раку (причому кількість скептиків незліченна)». І далі: «Насправді я вважаю, що для більшості поширених видів раку включно з РГЗ потрібні численні драйверні мутації. Я б навіть формалізував це, тож скажу, що деякі з пізніших мутацій, які виникли під час еволюції пухлини — чи то драйверні мутації, чи мутації пасажера, — стають можливими лише через мутації, які їм передували. Якщо це так, то корекція ранніх мутацій має вибірково вбивати пухлинні клітини». Як наслідок: «Генетика на вашому боці принаймні подвоює ваші шанси на успіх, коли ви розробляєте новий препарат» (William Kaelin. Keynote Address. SABCS-2024).



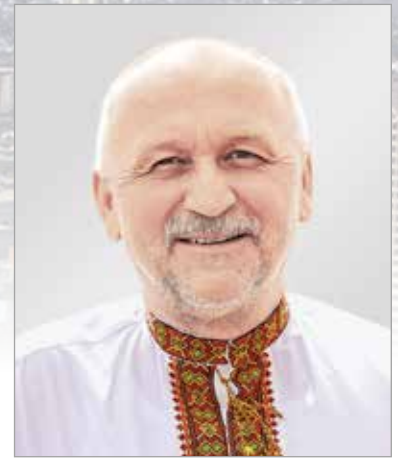
Меморіальну лекцію William L. McGuire виголосила Лаура ван ет Веєр (Laura van't Veer), голландський молекулярний біолог і клінічний молекулярний генетик (Інститут раку, Нідерланди). Вона отримала визнання за новаторське дослідження стратифікації ризиків, визначення підтипів і вдосконалення лікування РГЗ на ранній стадії (pRGZ) завдяки винаходу 70-генного тесту MammaPrint (2006) та за провідні здобутки в межах клінічних досліджень із новим типом їхнього дизайну I-SPY. У своїй лекції вона окреслила основні проблеми, які виникають під час лікування РГЗ, що може бути надмірним, недостатнім, неправильним, субоптимальним. Доповідка зазначила: «Уникнення непотрібного лікування і побічних ефектів може бути так само важливим, як і пошук лікування, ефективного для кожного пацієнта».

Особливістю тесту MammaPrint (на відміну від доступного в Україні OncotypeDX) є відсутність «сірої зони» (проміжного ризику). Цей тест дає можливість з'ясувати користь від (нео)ад'ювантної хімієтерапії (ХТ) і т. зв. подовженої (понад п'ять років) ад'ювантної гормонотерапії (ГТ). Виявилось, що, за результатами тесту MammaPrint, користь від подовженої ГТ отримують лише хворі з групи низького ризику, але не ультранизкого, при якому ймовірність саме пізнього рецидиву незначна (рис. 1).



У своїй останній роботі ван ет Веєр відповідала за створення наукової платформи для загальнонаціонального випробування I-SPY2. Завдяки її зусиллям з моменту початку перших випробувань I-SPY розроблений цінний банк біомаркерів клінічно анотованих зразків тканин і крові понад 3000 пацієнтів із РГЗ високого ризику. Після цього дослідження ван ет Веєр та її колеги описали п'ять прогнозованих підтипів відповіді на основі кількох нових ознак експресії генів. Це дало змогу передбачити, які пацієнти отримають найбільшу користь від певної неоад'ювантної системної терапії (NST). Тобто вдалося уточнити відомі нам чотири підтипи, які ґрунтуються на аналізі імуногістохімії.

На сьогодні загальним принципом NST є виконання заздалегідь визначеного плану (наприклад, вісім циклів ХТ +/- таргетна чи імунотерапія), від якого можна відхилитися лише за умови непереносимості лікування чи прогресування на його тлі, але не досягнення клінічної повної регресії пухлини. За ініціативи ван ет Веєр у дослідженні I-SPY2.2 використано дизайн рандомізованого дослідження з послідовним множинним призначенням (Sequential Multiple Assignment Randomized Trial, скорочено — SMART, тобто «розумний»). Його мета — максимізувати шанс досягнення повної патоморфологічної відповіді (pCR) для кожного пацієнта й уникнути надмірного лікування, тобто т. зв. дружній для пацієнта дизайн. Використовуються вказані вище специфічні для пухлин пацієнтів підтипи за прогнозованою відповіддю, лікування складається з кількох послідовних «блоків». Застосування у блоку А дослідження I-SPY2.2 комбінації датополамаб



Я.В. Шпарик

дерукстекан (анти-TROP2 антитіло) + дурвалумаб (анти-PD-L1) дало можливість прооперувати 35 зі 106 пацієнтів, у яких за даними MPT та керованої біопсії прогнозувалася pCR. Після блоку В (паклітаксел ± карбоплатин ± анти-PD-1) прооперували також 35 хворих, а після блоку С (доксорубіцин + циклофосфамід ± анти-PD-1) — ще 20.

Підсумовуючи роль молекулярно-генетичних факторів, ван ет Веєр зазначила, що нові підходи до оцінювання ризиків при pRGZ дають можливість уникнути непотрібної ХТ у 40-50% пацієнток, призначити ефективну подовжену ГТ у 25% пацієнток із пізнім ризиком, застосувати високоефективну таргетну терапію з частотою відповіді 60-80% у 20% хворих. Проте невирішеними досі залишаються випадки з відсутністю відповіді на NST, а також ті, що стосуються молодих пацієнток (Laura J. van't Veer. William McGuire Memorial Lecture Award. SABCS-2024).

Під час SABCS-2024 доповідачі, визнані міжнародні експерти галузі, зосередилися на проблемі оптимізації підходів у медичній онкології, хірургії, променевій терапії, зниженні ризику та інших сферах. Зростає частка пацієнтів, які вважають, що якість життя принаймні така ж важлива, як і тривалість життя. Лікування правильного обсягу дає змогу зробити вибір, покращуючи результати лікування раку без неприйнятних змін якості життя. Клініцисти, дослідники та медична індустрія чимраз більше схильються до думки, що лікування, яке пацієнти не приймають, не є ефективним. Підвищення переносимості лікування pRGZ є перевіреним чинником покращення сприйнятливості та застосування лікування не лише у клінічних дослідженнях, а і на практиці.

Фактично початком роботи SABCS-2024 можна вважати відкриття спеціальної сесії, організованої Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA). Останнім часом процес схвалення нових ліків в онкології зосереджувався не так на «максимальній переносимій дозі» (MTD), як на складнішій «оптимальній дозі». Саме вона збалансовує фармакодинаміку, фармакокінетику, гостру і довгострокову токсичність, результати переносимості, про які повідомляють пацієнти, а також клінічну активність препарату. MTD — досі верхня межа дозування, але вже не вказівка щодо рекомендованої дози, оскільки побічні ефекти та навіть непереносимість препарату при MTD можуть ускладнити прихильність пацієнта. Зокрема, FDA вже рекомендувало зниження дози фулвестранту, капєцитабіну та інших базових ліків на основі повідомлень про часте зниження дози під час клінічних випробувань і в реальній практиці. Побічні явища навіть при відносно нижчому ступені (G1-G2; а для діареї, наприклад, G2 — це чотири — шість водянистих випорожнень на день!) можуть серйозно вплинути на якість життя пацієнтів. Адвокат пацієнтів Stacey Tinianov під час дискусії зауважила, що клініцисти надто часто надають докази на користь та проти конкретних підходів щодо відносного ризику несприятливих результатів лікування. Але те саме стосується відносного ризику побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. На її думку, варто говорити про абсолютний ризик, який оцінює ймовірний позитивний результат. Правильний вибір терапевтичних доз покращує прихильність і, зрештою, загальний результат лікування пацієнта. Тут доречно навести вислів Antonio Wolff (Університет Джона Хопкінса, США): «Чимало пацієнтів мають намір подолати рак грудей. Для цього вони спочатку повинні вижити під час нашого лікування».

Одна з презентацій на спеціальній FDA-сесії стосувалася аналізу останнього схвалення рибозиклібу в ад'ювантному режимі з нестероїдними інгібіторами ароматази для пацієнтів із гормонозалежним (HR+) HER2-негативного РГЗ II-III стадій з високим ризиком рецидиву.

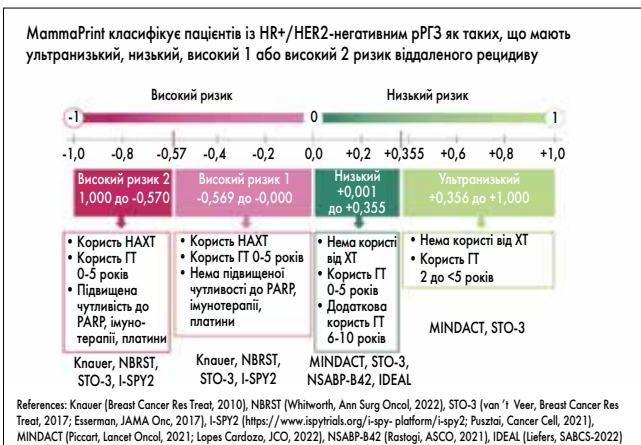


Рис. 1. 70-генний тест MammaPrint: підстави для рішень щодо ГТ і ХТ

Це схвалення ґрунтується на недавно запропонованому FDA підході до розробки протипухлинних ліків, який враховує сукупність ортогональних даних для мінімізації токсичності, підвищення ефективності та покращення результатів для пацієнтів (Project Optimus). Доповідач зазначив, що цей режим нелегко витримати, і навіть аргументи. У NATALEE більше половини пацієнтів, які отримували рибосикліб (56%), зазнали токсичності 3-4 ступеня. Найчастіше йшлося про нейтропенію і гепатобіліарну токсичність. Через токсичність 23% пацієнтів зменшили дозу (хоча в ад'юванті застосовується менша доза, ніж при занедбаному РГЗ – 400 мг проти 600 мг), 66% переривали лікування, а 20% припинили його (Jennifer Gao. FDA Special Session: New Drug Approvals).

Хоча колись її часто ігнорували, оваріальна токсичність під час клінічних випробувань і лікування стає важливим фактором у розробці ліків. Вплив лікування на яєчники може позначитися на якості життя через припливи, сечостатеві симптоми, сексуальну дисфункцію, аменорею тощо. Після лікування рРГЗ можуть виникнути проблеми зі здоров'ям через прискорену втрату кісткової маси та серцево-судинні захворювання. Крім того, можуть виникнути порушення фертильності, оскільки збереження менструації не є її синонімом. Кілька класів препаратів здатні впливати на механізми фертильності включно з імунотерапією та інгібіторами, спрямованими на HER2, CDK4/6 і PARP. Згідно з даними спостережень, жінки втрачають фертильність приблизно на три роки внаслідок ад'ювантної ХТ. Більшість жінок відкладають дітонародження до пізнішого віку, незважаючи на загальне зниження функції статевих залоз і підвищення частоти безпліддя та викиднів з віком. У листопаді 2024 р. FDA випустило проект інструкцій, де викладені ці занепокоєння (Antonio Wolff. FDA Special Session: New Drug Approvals).

Цікавими виявилися дебати «Чи усім пацієнтам слід запропонувати універсальне генетичне тестування за родкової лінії?». Справді, існують переконливі докази ролі патогенних варіантів BRCA1/2 у патогенезі та прогресуванні РГЗ, а також клінічних переваг таргетної терапії при мутаціях BRCA1/2 (BRCAm) інгібіторами PARP. Проте що робити з варіантами багатьох інших генів, які зазвичай включають в тестові панелі, зрозуміло значно менше.

Голосування до дебатів мало такі результати: за – 65%, проти – 35%. Аргументами на користь тестування Allison Kurian (з відомого вже багатьом молодим українським онкологам Стенфордського університету, США) вважає те, що воно стало суттєво доступнішим і дає важливу інформацію не лише хворій. Воно вже сьогодні має велике значення в рутинній практиці (PARP-інгібітори, вплив на хірургічну тактику). Заперечення навів Raymond Kim (Онкологічний центр принцеси Маргарет, Торонто). Він зазначив, зокрема, що це не такий простий аналіз, як, наприклад, біохімічний, а молекулярно-генетичне тестування щодо спадкових мутацій дає багато невизначеної інформації. На нашу думку, переконливості цим аргументам додали креативність і емоційність доповідача,

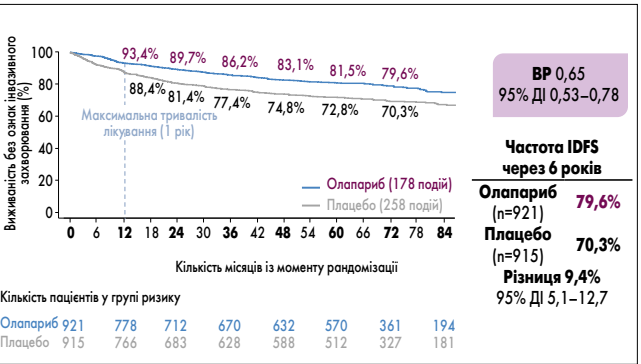


Рис. 2. Олапариб продовжує демонструвати клінічно значуще покращення виживаності без ознак інвазивного захворювання (IDFS)

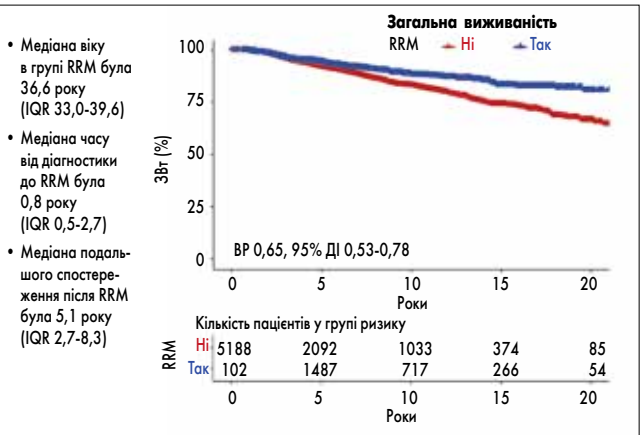


Рис. 3. Загальна виживаність у групі RRM (n = 2 910)



через що погляди слухачів після дебатів змінилися: за – 46%, проти – 54%.

Про значення спадкових BRCAm у лікуванні рРГЗ йшлося у кількох важливих доповідях. Зокрема, минуло вже десять років від включення першого пацієнта в дослідження OlympiA, де вивчалась роль ад'ювантної терапії PARP-інгібітором олапарибом (один рік у стандартній дозі проти плацебо) при HER2-негативному рРГЗ із BRCAm. На SABCS-2024 переконливо підтвердили попередні результати. Ад'ювантний прийом олапарибу суттєво покращив загальну виживаність (ЗВ) і обидві кінцеві точки дослідження – виживаність без інвазивних захворювань (IDFS) та виживаність без віддалених проявів (DDFS) – порівняно із плацебо при середньому періоді спостереження 6,1 року (рис. 2). Дуже важливо, що суттєве розходження кривих виживаності залишається стабільним із подовженням часу спостереження. Згідно з попередніми даними, менше нових випадків раку в групі олапарибу (профілактична дія?) та подібна кількість вагітностей і результатів вагітності в обох групах (Judy Garber et al. SABCS-2024. Abstract GS1-09).

Оптимальні підходи до оперативних втручань, що зменшують ризик, у хворих на рРГЗ із BRCAm досі контроверсійні. Ризик рецидиву первинного РГЗ у них має бути збалансований із ризиком розвитку іншого первинного

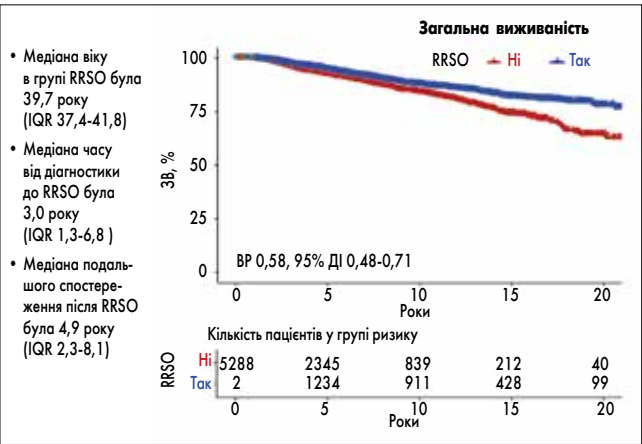


Рис. 4. Загальна виживаність у групі RRSO (n = 2 782)

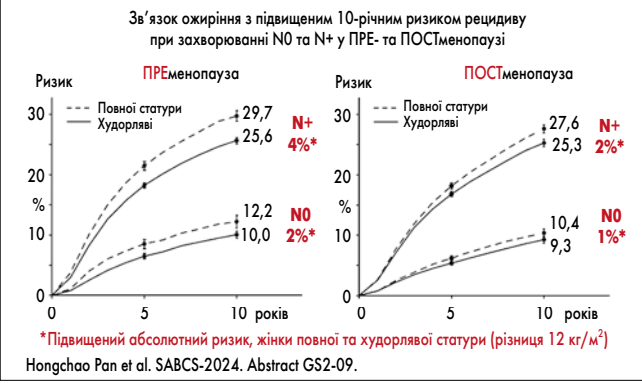


Рис. 5. Негативний ефект високого ІМТ більш виражений у пременопаузі

злоякісного новоутворення. Ці хірургічні втручання впливають на репродуктивні плани пацієнток та якість життя, а вплив на зниження смертності залишається суперечливим.

На SABCS-2024 відбулося обговорення результатів авторитетного глобального дослідження International Cohort Study, в якому проаналізовано дані 5 290 молодих (діагноз рРГЗ встановлено у віці до 40 років) носіїв BRCAm зі 109 центрів по всьому світу щодо зв'язку між операціями зі зниження ризику та результатами виживаності. Прийшли до висновку, що і мастектомія для зниження ризику (RRM), і сальпінгоофоректомія (RRSO) пов'язані з покращенням ЗВ, інтервалом без захворювань і без РГЗ порівняно з тими хворими, яким не проводили цих хірургічних процедур (рис. 3, 4). Сприятливий вплив RRSO на ЗВ був більше вираженим у носіїв мутацій BRCA1, ніж у носіїв мутацій BRCA2. Ці висновки можуть допомогти покращити консультування щодо стратегій управління ризиком раку для носіїв BRCAm із рРГЗ в молодому віці, але їх не слід використовувати для консультування здорових носіїв BRCAm або носіїв BRCAm із діагнозом РГЗ в старшому віці (Matteo Lambertini et al. SABCS-2024. Abstract GS1-08).

Кілька важливих повідомлень стосувалися оцінювання і впливу на інші ризики рецидивів рРГЗ. Молекулярна залишкова хвороба (MRD), яку раніше називали мінімальною залишковою хворобою, може бути корисним інструментом у цьому напрямку, але дослідження ZEST циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) при тричі негативному рРГЗ із MRD достроково завершилося через неможливість набрати плановану кількість хворих. У цьому рандомізованому дослідженні III фази терапії, спрямованої на MRD, порівнювали PARP-інгібітор нірапариб із плацебо для тричі негативного або HER2-негативного рРГЗ із BRCAm без будь-яких рентгенографічних ознак хвороби після лікування. Висока частота рентгенологічних рецидивів при виявленні ctDNA підтверджує концепцію MRD, а також стратегії, що передбачають початок тестування ctDNA на більш ранніх етапах розвитку хвороби (Nicholas Turner et al. SABCS-2024. Abstract GS3-01).

Вплив ожиріння на рецидив рРГЗ вивчала в метааналізі понад 200 000 жінок у 147 дослідженнях авторитетна група дослідників рРГЗ (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTCG) із Оксфорда. Дослідження показало, що пацієнти з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 мали вищий ризик розвитку рецидивів порівняно з пацієнтами з ІМТ < 25 . Зв'язок ІМТ з віддаленим рецидивом не залежав від системної терапії та статусу естрогенових рецепторів (ER). Ще раніше було з'ясовано, що негативний вплив вищого ІМТ дещо менший у пременопаузі, ніж постменопаузі. Це підтвердив і останній метааналіз (рис. 5). Водночас була категорично заперечена теза щодо відсутності впливу ІМТ на ризики у ER-негативних пацієнтів. Крім того, автори прийшли до висновку, що рандомізована оцінка втручань зі зниження ваги, потенційно включно з агоністами рецепторів GLP-1 (наприклад, ліраглутид), буде корисною в майбутніх клінічних стратегіях (Hongchao Pan et al. SABCS-2024. Abstract GS2-09).

Упродовж останніх років триває дискусія щодо можливості уникнення застосування антрациклінів у (нео)ад'ювантній ХТ при рРГЗ, зважаючи на відомі пізні побічні ефекти цієї групи засобів. За матеріалами відомого дослідження TAILORx проведено *post hoc* аналіз щодо впливу антрациклінів при HR+/HER2-негативному рРГЗ із неуразними вузлами (pN0), але з високим генотипним ризиком (таким вважали $RS \geq 31$ в OncotypeDX). Додавання антрацикліну до ХТ на основі таксанів продемонструвало значну перевагу в оцінках віддаленого безрецидивного інтервалу (DRFI – 96,1% vs 91,0%), віддаленої безрецидивної виживаності (DRFS), безрецидивного інтервалу (RFI) і безрецидивної виживаності (RFS) з тенденцією до користі ЗВ порівняно з монотерапією. Перевага була значною лише при контролі клініко-патологічних факторів, таких як розмір пухлини, вік пацієнта та оцінка рецидивів. Користь антрацикліну спостерігалася насамперед при більших пухлинах і у пацієнтів з вищими показниками ризику рецидивів (Nan Chen et al. SABCS-2024. Abstract GS3-03). Однак варто зазначити про обмеження цього дослідження – *post hoc* аналіз і відсутність рандомізації щодо вибору режиму ХТ.

Акцент досліджень щодо лікування рРГЗ останнім часом перемістився з ад'ювантної в бік NST. Тричі негативний РГЗ залишається терапевтичною проблемою. Схема KEYNOTE-522 із застосуванням неоад'ювантного пембrolізумабу стала стандартом лікування. Дослідження KEYNOTE-522 виявило, що кілька біомаркерів включно

Продовження на стор. 8.

Я.В. Шпарик, к. мед. н., доцент, завідувач відділення хіміотерапії
КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

Найважливіше на симпозіумі з раку грудної залози в Сан-Антоніо (SABCS-2024)

Продовження. Початок на стор. 6.

з профілем експресії гена запалення Т-клітин (TcellinfGEP) були позитивними прогностичними для pCR та/або виживаності без подій (EFS), але не могли передбачити, чи буде користь від застосування пембролізумабу. У пацієнтів із підгрупи з дефіцитом репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRD) спостерігалось статистично значуще підвищення частоти pCR, однак наявність HRD-статусу не асоціюється зі статистично значущим покращенням EFS у цій підгрупі. Зауважимо, що HRD-позитивними вважалися зразки з *BRCAm* та/або LoH (втрата гетерозиготності) $\geq 16\%$. Статус *BRCAm* включав і гермінальні, і соматичні мутації – 21% пацієнтів із HRD мав *BRCAm* (зокрема 17% пацієнтів мали гермінальну *BRCAm*) (Joyce O'Shaughnessy et al. SABCS-2024. Abstract LB1-07). Цікавим із клінічного погляду (зокрема через широке розповсюдження ад'ювантної терапії олапарибом) був би аналіз ефективності пембролізумабу залежно від наявності *BRCAm*.

У дослідженні II фази неоНІР (174 хворих) вперше продемонстровано клінічно значущу користь неоад'ювантної імунотерапії при HER2+ рРГЗ. Порівнювали стандартний для таких пацієнтів неоад'ювантний режим подвійної анти-HER2-блокади (ТНР – шотижневий паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб) та його комбінацію з пембролізумабом, а також ТН + пембролізумаб (тобто без пертузумабу). З'ясувалося, що додавання пембролізумабу було безпечним і покращувало показники pCR, але не зменшувало потреби у подвійній блокаді HER2 (рис. 6) (Heather McArthur et al. SABCS-2024. Abstract RF3-05).

У рандомізованому дослідженні NSABP B-59/GBG-96-GeparDouze (1 550 хворих), яке за дизайном було аналогічним до KEYNOTE-522, але в якості імунотерапії застосовувався атезолізумаб, не виявлено суттєвої різниці в EFS (чотирирічний показник був 85,2% для атезолізумабу проти 81,9% в контролі при ВР 0,8) та ЗВ. Але кількісні покращення для атезолізумабу (частота pCR підвищилася від 57 до 63%) є підставою, на думку дослідників, для додаткових досліджень потенційних біомаркерів для визначення субпопуляцій, які можуть отримати користь від застосування імунотерапії (Charles Geyer et al. SABCS-2024. Abstract GS3-05).

Пацієнти з HR+/HER2+ рРГЗ мають незадоволену клінічну потребу через низькі показники pCR після неоад'ювантної ХТ в комбінації з анти-HER2-терапією, а також невизначеність щодо відповіді на ГТ. Корисною може бути комбінація засобів різного механізму дії. У вже згадуваній лекції Вільям Келін зазначив: «Суть у тому, щоб поєднати ліки проти різних мішеней... і ви сподіваєтеся, що токсичність не перекриватиметься непомірно, і маєте надію, що вони не є перехресно резистентними».

Деякі доклінічні та клінічні дані свідчать, що додавання інгібіторів CDK4/6 (CDK4/6i) до ГТ та анти-HER2-агентів при HR+/HER2+ рРГЗ може бути потенційною стратегією деескалації ХТ. У дослідженні TOUCH в деескалаційній групі без ХТ застосовували подвійну анти-HER2-блокаду в поєднанні з палбоциклібом + летрозол порівняно з паклітакселом шотижня. Показник pCR становив близько 30% в обох групах лікування. Припускалося, що статус RBSig (сигнатура генної експресії функціональної втрати *RB1* – висока або низька) може передбачити диференційовану користь вказаних двох груп лікування, однак це не було підтверджено. Автори вважають, що гарна переносимість лікування, яка спостерігалася в групі летрозол + палбоцикліб, а також активність комбінації є підставою для дослідження цієї стратегії в подальших клінічних дослідженнях (Luca Malorni et al. SABCS-2024. Abstract RF1-02).

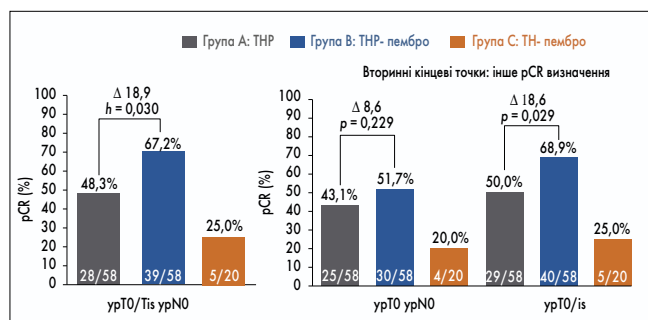
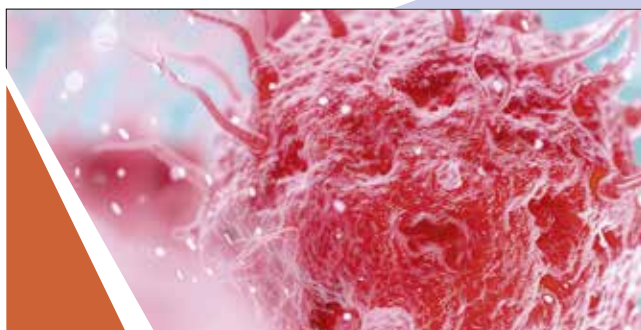


Рис. 6. Результати неоНІР – pCR



Важливою темою дискусій останніх років є деескалація хірургічних втручань на аксильярній ділянці при рРГЗ, зокрема після NST. Для пацієнтів, які отримують таке лікування, стан аксильярної ділянки до та після NST має велике значення для ад'ювантного системного та місцево-регіонарного лікування. Німецька група онкологів провела об'єднаний аналіз п'яти неоад'ювантних досліджень щодо пацієнтів з ypN1mi після NST (3 199 хворих) і встановила, що такі пацієнти мали значно гіршу порівняно з ypN0 ЗВ та iDFS, незалежно від початкового клінічного статусу вузлів (зокрема для п'ятирічної ЗВ – 92,7% проти 81,2%). Вплив ypN1mi на виживаність був більш вираженим у пацієнтів із клінічно негативним вузлом на момент початку лікування (cN0). Це спостереження обмежене загальною нечастою поширеністю такої клінічної ситуації – при cN0 ypN1mi становив 17,6% (9/51) усіх ypN+ і 1,4% (9/613) оцінюваних хворих із cN0, а при cN+ ypN1mi становив 9% (40/444) усіх ypN+ і 3,7% (40/1 095) оцінюваних хворих із cN+. Імовірність хірургічного визначення стадії пахової ділянки після NST, що надає відповідну інформацію про лікування у хворих із пухлинами HER2+ або тричі негативного рРГЗ із початковим cN0 та pCR, була дуже низькою (Johannes Holtschmidt et al. SABCS-2024. Abstract RF2-02).

Таблиця. Порівняння результатів досліджень SOUND (2023) та INSEMA (2024) пацієнок cN0/iN0 та iT1 або iT2		
Показники	Дослідження SOUND	Дослідження INSEMA
Рандомізація	Із біопсією сторожових лімфатичних вузлів (SLNB) проти без SLNB	Із SLNB проти без SLNB (4:1)
N	1 405 708 із SLNB проти 697 без SLNB	4 858 3 896 із SLNB проти 962 без SLNB
Популяція	cT <2 см, cN0 (включно з негативним результатом УЗД пахових лімфовузлів) інвазивний рРГЗ, після радикальної секторальної резекції грудної залози	cT ≤5 см (90% випадків – ≤2 см), інвазивний рРГЗ cN0, після радикальної секторальної резекції грудної залози
Вік	Медіана (міжквартильний розмах) 60 років (52-68)	~61% пацієнтів – вік <65 років
Вживаність	Вживаність без віддалених метастазів через 5 років: 97,7% із SLNB проти 98,0% без SLNB ВР 0,84 (90% ДІ 0,45-1,54) Загальна виживаність через 5 років: 98,2% проти 98,4% (p=0,72)	Вживаність без ознак інвазивного захворювання через 5 років: 91,7% із SLNB проти 91,9% без SLNB ВР 0,91 (95% ДІ 0,73-1,14) Загальна виживаність через 5 років: 98,2% проти 96,9%
Рецидиви	Місцеві: 1,0% із SLNB проти 0,9% без SLNB Пахові: 0,4% проти 0,7%	Місцеві: 1,1% із SLNB проти 0,8% без SLNB Пахові: 0,3% проти 1,0%

1) Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(11):1557-1564.
2) Reimer T., Stachs A., Veselnicov K. et al. Axillary Surgery in Breast Cancer – Primary Results of the INSEMA Trial. N Engl J Med. Published online December 12, 2024.

Результати дослідження AXSANA/EUBREAST-3 (5 559 пацієток) дають підстави припускати, що пацієнти, які досягли pCR і не мають пухлинних клітин або мікрометастазів при біопсії сторожового лімфатичного вузла (SLN) після NST, можуть безпечно пропустити дисекцію пахових лімфатичних вузлів (ALND). Водночас діагностичну ALND не варто рекомендувати всім пацієнтам з ypN0(i+) і всім пацієнтам з ypN1(mi) при біопсії SLN, які досягли pCR щодо пухлини. ALND слід розглядати лише у певних хворих на рРГЗ з ypN1(mi) та без pCR, якщо ад'ювантне лікування, ймовірно, буде змінено через високе навантаження на вузли, наприклад, люмінальна пухлина у носіїв *BRCAm*. Крім того, дослідники зауважують, що ультразвукове обстеження аксильярної ділянки (AUS) може пропустити метастази у клінічно значущої (до 20%) частини пацієнтів, навіть якщо наявні фактори, пов'язані з меншим ризиком хибнонегативного результату. З іншого боку, ALND на основі тільки AUS після NST може призвести до надмірного хірургічного лікування у 35,8% пацієнтів із підозрілим при AUS вузлом, особливо у пацієнтів із pCR щодо грудної залози та HER2+ чи тричі негативним підтипом (Steffi Hartmann et al. SABCS-2024. Abstract PS6-06).

Згідно з результатами клінічного дослідження NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304, для пацієнтів (всього 1 556 хворих), у яких після неоад'ювантної ХТ стан лімфатичних вузлів змінився із cN+ на pN0, пропуск ад'ювантного опромінення регіонарних вузлів (RNI) не підвищив ризик рецидиву захворювання або смерті через п'ять років після операції: 91,8% пацієнтів у групі «без RNI» та 92,7% пацієнтів у групі «RNI» не мали рецидивів інвазивного РГЗ через п'ять років після операції. Віддалені рецидиви та ЗВ також були подібними між групами: 93,4% пацієнтів у кожній групі не мали віддаленого рецидиву через п'ять років після операції, а 94% пацієнтів у групі «без RNI» та 93,6% пацієнтів у групі «RNI» були живі через п'ять років (Terry Mamounas et al. SABCS-2024. Abstract GS2-07).

За результатами дослідження A011202 (1 736 хворих з ураженням SLN після NST), 46% мали додаткові позитивні вузли, виявлені під час ALND. Імовірність виявлення більшої кількості позитивних вузлів зростає з наявністю макрометастазів та кількістю позитивних SLN. ALND також призвела до збільшення вузлової стадії (категорія ypN) у 24,7% пацієнтів, із нижчою частотою збільшення випадків при HER2+ рРГЗ. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити роль ALND в ухваленні рішень щодо лікування (враховуючи і наслідки для пацієнтів) у разі позитивних SLN після NST (Judy Boughey et al. SABCS-2024. Abstract RF2-01).

Рандомізоване дослідження BIG 2-04 MRC SUPREMO (Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy) оцінювало потребу опромінення грудної стінки після мастектомії (всього 1 607 пацієнтів) при рРГЗ середнього ризику. На основі даних, отриманих майже три десятиліття тому, опромінення грудної стінки після мастектомії стало стандартом лікування пацієнтів із пухлинами T3, які мали ≥ 4 позитивних вузли (тобто за наявності високого ризику). У дослідженні SUPREMO брали участь пацієнти із рРГЗ середнього ризику (pT1-2 і pN1, АБО pT3 і pN0, АБО pT2 і pN0 та G3 TA/АБО лімфосудинна інвазія), яким проведено просту мастектомію. ЗВ через 10 років була порівнянною між групами – 82%, які не отримували променевої терапії, та 81,4% в опроміненій групі. Хоча спостерігалось відносно зниження частоти рецидивів грудної стінки при її опроміненні, абсолютна різниця була невеликою, з різницею у 2% у десятирічних частотах рецидивів грудної стінки в опроміненій і неопроміненій групах, тобто, на думку дослідників, ця різниця не має клінічного значення. Базуючись на цих результатах, роблять висновок, що ад'ювантне опромінення грудної стінки не слід проводити у більшості пацієнтів із рРГЗ середнього ризику після мастектомії (Ian Kunkler et al. SABCS-2024. Abstract GS2-03). Автори цього і багатьох інших досліджень наголошують на необхідності мультидисциплінарних підходів для поліпшення результатів лікування.

Висловлюються (поки що дуже обережно) припущення, що у деяких первинних хворих із рРГЗ можна уникнути навіть біопсії SLN. Рандомізоване дослідження INSEMA підтвердило результати дослідження SOUND (табл.), опублікованого в 2023 р., про те, що пацієнтки cN0/iN0 та iT1 або iT2 із запланованою хірургічною операцією зі збереження грудей можуть безпечно пропустити біопсію SLN. У дослідженні INSEMA не виявлено суттєвої різниці в оцінюваній п'ятирічній iDFS з або без біопсії SLN. Зауважимо, що ці висновки стосувалися вибраних пацієнтів із рРГЗ (переважно T<2 см без cN+). Серед них був дуже низький відсоток не HR+/HER-негативних пухлин і лобулярної гістології. Однак дослідники зазначають, що без

втручання на аксиллярній ділянці пацієнти можуть не отримати потрібної променевої терапії. Біопсія SLN залишається доцільною у багатьох хворих (*Toralf Reimer et al. SABCS-2024. Abstract GS2-07*). Важливість цих результатів засвідчує одночасна публікація Online у N Engl J Med (*doi: 10.1056/NEJMoa2412063*), яку рекомендуємо проаналізувати українським онкомамологам.

Кілька важливих повідомлень стосувалися лікування HR+ поширеного РГЗ (пРГЗ). PADMA було першим проспективним дослідженням IV фази для порівняння палбоциклібу (CDK4/6i) разом із ГТ порівняно із монохіміотерапією у пацієнтів із пРГЗ високого ризику. Результати підтверджують чинні міжнародні рекомендації, які віддають перевагу CDK4/6i плюс ГТ як стандартному лікуванню першої лінії для пацієнтів із HR+/HER2-негативним пРГЗ. Дослідження PADMA досягло своєї первинної кінцевої точки та показало статистично і клінічно значуще покращення часу до неефективності лікування (ТТФ) та виживаності без прогресування (ВБП) для палбоциклібу + ГТ порівняно з монохіміотерапією (± підтримувальна ГТ) у першій лінії: медіана ТТФ 17,2 проти 6,1 місяця (відносний ризик [ВР] 0,46; рис. 7), а медіана ВБП 18,7 проти 7,8 місяця (ВР 0,45). Після медіани періоду спостереження 36,8 місяця спостерігалася чисельна тенденція до покращення ЗВ для палбоциклібу + ГТ – 46,1 проти 36,8 місяця. Ці результати підтверджують чинні міжнародні рекомендації, які пропагують використання ГТ + інгібітори CDK4/6i як стандартне лікування першої лінії при HR+/HER2-негативному пРГЗ (*Sibylle Loibl et al. SABCS-2024. Abstract LB1-03*).

Дослідження PATINA отримало дані, що змінили практику, для пацієнтів із HR+/HER2+ пРГЗ без прогресування захворювання після завершення індукційної ХТ. Дослідження продемонструвало клінічно значуще покращення ВБП – 44,3 місяця для комбінованої терапії ГТ із палбоциклібом і анти-HER2-терапією порівняно з 29,1 місяця для анти-HER2-терапії та лише ГТ (рис. 8). На час повідомлення дані ЗВ залишалися незрілими. Медіана ЗВ не була досягнута в групі палбоциклібу порівняно із 77 місяцями в контрольній групі. Показники п'ятирічної виживаності становили 74,3% проти 69,8% у групі палбоциклібу та контрольній групі відповідно (*Otto Metzger et al. SABCS-2024. Abstract GS2-12*). Зауважимо, що тривалість виживаності у цьому дослідженні суттєво перевищує найкращі результати щодо виживаності при пРГЗ (коментатори назвали їх історичними!).

Дослідження EMBER-3 (874 хворих), в якому брали участь і українські онкологи, виявило, що оральний селективний деградатор рецептора естрогену (SERD) імлюнестрант може забезпечити повністю пероральний варіант таргетної терапії для HR+/HER2-негативного пРГЗ. Дослідження стосується складної групи пацієнтів – рецидивів під час або протягом 12 місяців після

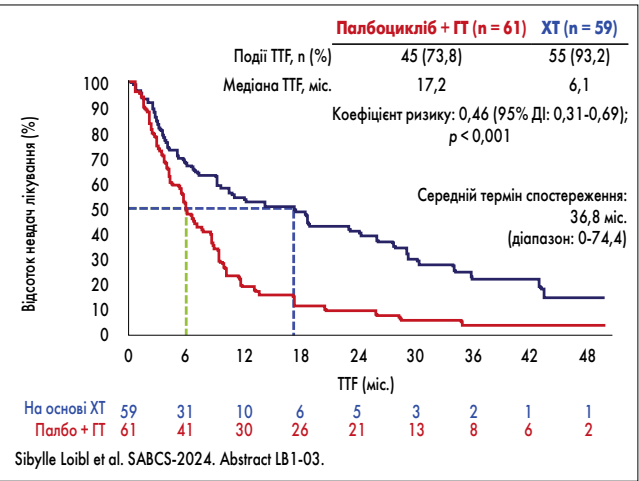


Рис. 7. PADMA: час до невдачі лікування (ТТФ) – первинна кінцева точка

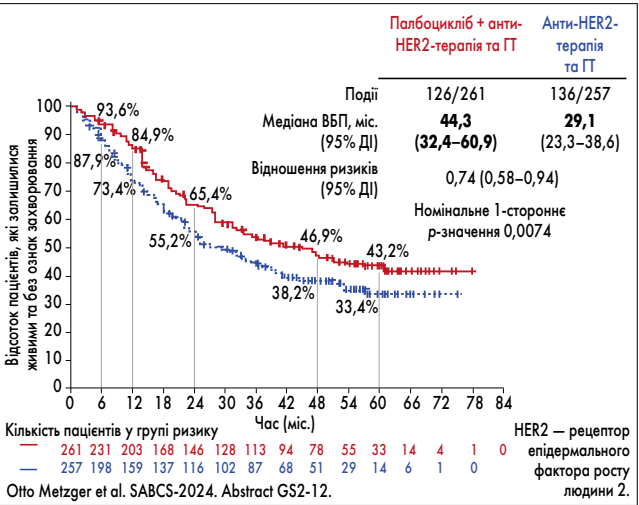


Рис. 8. PATINA: первинна кінцева точка – ВБП

завершення ад'ювантної ГТ (інгібітори ароматази ± CDK4/6i) або прогресування на першій лінії (аналогічні режими). Імлюнестрант значно покращив ВБП порівняно зі стандартним лікуванням фулвестрантом або екеместаном для пацієнтів із мутаціями *ESR1* та для всіх пацієнтів у комбінації з абемациклібом. Крім того, новий препарат із групи SERD в комбінації із CDK4/6i продемонстрував суттєве поліпшення ВБП порівняно з монотерапією (рис. 9). Дані щодо ЗВ поки що незрілі (*Komal Jhaveri et al. SABCS-2024. Abstract GS1-01*). Важливість отриманих результатів підтверджує одночасна з доповіддю на SABCS-2024 онлайн-публікація у N Engl J Med (*doi: 10.1056/NEJMoa2410858*).

Трастузумаб дерукстекан (Т-DXd; Enhertu) значно перевершує ХТ у пацієнтів із HR+ пРГЗ із HER2-низькою або ультранизькою експресією HER2-рецептора, у яких спостерігається швидке прогресування захворювання після попередньої ГТ, причому незалежно від часу до прогресування. Включали хворих лише з несприятливим прогнозом: ≥2 лінії ГТ ± таргетна терапія з приводу пРГЗ АБО перша лінія з приводу пРГЗ ТА прогресування протягом ≤6 місяців від початку першої лінії ГТ + CDK4/6i АБО рецидив протягом ≤24 місяців від початку ад'ювантної ГТ. Для пацієнтів із найшвидшим прогресуванням (<6 місяців) медіана ВБП становила 14,0 місяця з Т-DXd проти 6,5 місяця з ХТ (ВР 0,38). Користь для ВБП також спостерігалася в підгрупі 6-12 місяців (13,2 проти 6,9 місяця; ВР 0,69) і в підгрупі після 12 місяців (12,9 проти 8,2 місяця; ВР 0,67) (*Aditya Bardia et al. SABCS-2024. Abstract LBA-4*).

Важливими є і повідомлення про негативні результати. Дослідження III фази NRG-BR004 оцінювало ефективність комбінації таксан/трастузумаб/пертузумаб з атезоліумабом або плацебо в пацієнтів із HER2+ пРГЗ для терапії першої лінії. Воно завершилось передчасно з міркувань безпеки, бо не показало покращення ВБП, а ще важливіше – збільшилася кількість випадків смерті, пов'язаних із токсичними ефектами (6% проти 0% токсичних ефектів 5 ступеня) (*Vicente Valero et al. SABCS-2024. Abstract RF3-04*). Соцмережі відразу відреагували постом «Поганий день для атезоліумабу» (<https://x.com/PTarantinoMD/status/1867639777446490432>).

В останній день SABCS традиційно відбувається презентація «Погляд із траншей. Що маю робити в понеділок вранці», яка концентрує дискусійні практичні проблеми. Цього разу модератором була одна з найавторитетніших дослідниць в галузі лікування РГЗ Joyce O'Shaughnessy (лауреат численних наукових відзнак; станом на початок 2025 р. їй належало 899 публікацій, 46 468 цитувань). Наведемо без коментарів результати голосувань (підставою для більшості були презентації на SABCS-2024) (*View from the Trenches. What to do on monday morning*).

Які Ваші рекомендації щодо призначення ад'ювантної імунотерапії в пацієнтки з T2N1M0 тричі негативним РГЗ після неоад'ювантної терапії режимом, який відповідає KEYNOTE-522? Чи призначите ад'ювантну імунотерапію?

☐ Ні – 76%

☐ Так – 24%

Зважаючи на оновлені результати, у разі HER2-негативного рРГЗ високого ризику зі спадковою *BRCAm* чи віддасте перевагу використанню олапарибу перед іншими можливими доступними ад'ювантними методами лікування?

☐ Так, і додатково буду розглядати послідовну терапію CDK4/6i при люмінальному високого ризику і пембролізумаб/капецитабін при тричі негативному РГЗ – 70%

☐ Так, але призначу лише олапариб – 23%

☐ Застосую CDK4/6i при люмінальному типі або пембролізумаб/капецитабін при тричі негативному, а згодом олапариб – 7%

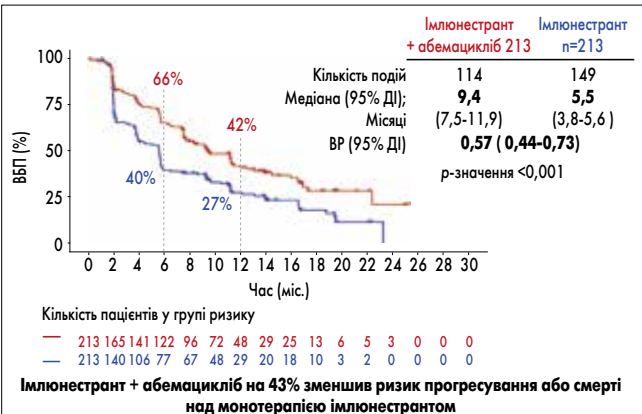
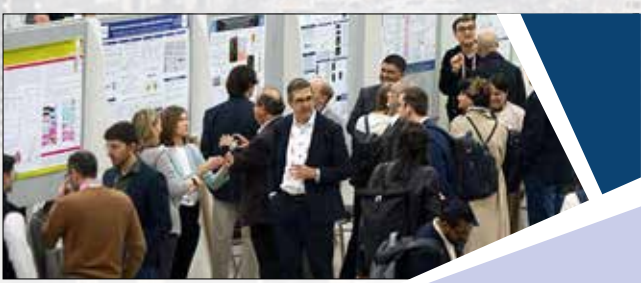


Рис. 9. Первинна кінцева точка: ВБП – імлюнестрант + абемацикліб проти імлюнестранту



Чи призначите Ви тест OncotypeDX або MammaPrint, щоб за його результатами визначитися щодо рекомендації застосувати режим АС/Т замість ТС у хворій на рРГЗ, якій, на Вашу думку, необхідна ХТ?

☐ Так, OncotypeDX – 68%

☐ Так, MammaPrint – 17%

☐ Ні – 15%

Чи будете розглядати призначення агоністів GLP-1R або будь-які стратегії (наприклад, фізичні вправи, дієти) у хворих на рРГЗ високого ризику із супутнім ожирінням (без діабету)?

☐ Так, але лише фізичні вправи і дієту – 69%

☐ Так, фізичні вправи і дієту разом з агоністами GLP-1R – 30%

☐ Ні – 1%

Що порекомендуєте 46-річній жінці з пухлиною T2 G3 і позитивними 1-3 SLN HR+ рРГЗ, якій проведено мастектомію, ад'ювантну ХТ режимом АС/Т з наступною ГТ (ЛГРФ + інгібітори ароматази)?

☐ Опромінення грудної стінки + аксиллярної ділянки – 79%

☐ Опромінення грудної стінки + аксиллярної ділянки, якщо ризик за тестами OncotypeDX або MammaPrint високий – 6%

☐ Не буду рекомендувати променевої терапії – 15%

Чи порекомендуєте Ви тест MRD (визначення ctDNA) при рРГЗ високого ризику при клінічно відсутньому захворюванні для моніторингу рецидиву?

☐ Ні – 86%

☐ Так – 14%

З огляду на доступність, чи застосуєте Ви імлюнестрант в якості монотерапії для пацієнтів із мутаціями *ESR1* та для всіх хворих на пРГЗ незалежно від статусу *ESR1* у комбінації з абемациклібом?

☐ Так, імлюнестрант в якості монотерапії для пацієнтів із мутаціями *ESR1* та для всіх пацієнтів незалежно від статусу *ESR1* у комбінації з абемациклібом – 69%

☐ Імлюнестрант в якості монотерапії та в комбінації з абемациклібом лише для пацієнтів із мутаціями *ESR1* – 31%

Чи застосуєте Ви після реєстрації, ґрунтуючись на результатах дослідження PATINA, підтримувальну терапію палбоциклібом на додаток до ГТ та подвійної анти-HER2-терапії (трастузумаб + пертузумаб) при HR+/HER2+ пРГЗ?

☐ Так – 90%

☐ Поки ні – 6%

☐ Не впевнений – 4%

Чи надсилають Ваші хворі повідомлення про токсичність лікування та інші проблеми на пацієнтський сайт, який моніторять і де відповідають на запитання Ваші медичні сестри?

☐ Ні – 58%

☐ Так – 42%

Отже, на SABCS-2024 йшлося про результати досліджень, що покращують можливості в лікуванні РГЗ. Водночас орієнтована на пацієнта (patient-centered) допомога прагне посісти чільне місце. Тож рішення тепер ухвалюють, зважаючи переваги виживаності і беручи до уваги міркування щодо якості життя.

Фото із сайту <https://www.sabcsmeetingnews.org/>

Інновації та співпраця в дитячій онкології: підсумки П'ятої конференції УКАДОГ

П'ята конференція Української асоціації дитячої онкології та гематології (УКАДОГ), що відбулася 14-15 лютого 2025 р. у Львові, стала визначною подією для цієї галузі. Гібридний формат заходу дав змогу залучити широке коло учасників очно і дистанційно. Програма першого дня охопила дві тематичні сесії: «Розвиток дитячої онкології та гематології» і «Дитяча онкологія». Учасники конференції мали можливість ознайомитися з державною політикою у сфері дитячої онкології, впровадженням європейських стандартів у забезпечення донорською кров'ю, а також інноваційними моделями співпраці між медичними закладами та благодійними організаціями. Особлива увага приділялася сучасним підходам до діагностики і лікування специфічних онкологічних захворювань, зокрема низькоградієнтних гліом та сарком кісток, а також обговоренню психологічної підтримки пацієнтів і професійного вигорання медичного персоналу. Конференція об'єднала провідних фахівців галузі, представників Міністерства охорони здоров'я, благодійних фондів і медичних закладів для обміну досвідом, налагодження професійних зв'язків і покращення стандартів надання медичної допомоги дітям з онкологічними та гематологічними захворюваннями в Україні.



Відкрив захід Роман Володимирович Кізима, співзасновник ГО «УКАДОГ», директор КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», м. Львів. Його доповідь стосувалася становлення та розвитку професійної спільноти дитячих онкологів.

УКАДОГ за останні роки демонструє надзвичайні результати, незважаючи на складні умови функціонування медичної системи під час війни. Організація, заснована у 2020 р. провідними фахівцями трьох великих закладів — НДСЛ «Охмадит», Національного інституту раку та Західно-українського спеціалізованого центру (ЗУСЦ), — впевнено рухається до реалізації своєї візії — забезпечення успішного лікування кожної онкохворої дитини в Україні.

Становлення та розвиток професійної спільноти дитячих онкологів

Переконання, що ця мета досяжна, є основоположним принципом УКАДОГ. Це об'єднало фахівців, які стояли біля витоків організації, та всіх, хто долучився згодом. Варто зазначити про особливості асоціації як об'єднання за напрямом діяльності, а не за персоналіями — це колектив однодумців, які працюють для поліпшення медичної допомоги дітям з онкологічними та гематологічними захворюваннями.

За п'ятирічний період існування асоціація зарекомендувала себе як стабільна організація, що набуває особливого значення в сучасних умовах. Головна мета УКАДОГ полягає в забезпеченні якісного лікування дітей в Україні відповідно до стандартів, ухвалених у країнах з аналогічним рівнем розвитку. Показовий факт: дитяча онкологія та гематологія в Україні демонструють вищий рівень розвитку порівняно із загальним рівнем медицини в таких регіонах світу, як Північна Африка, Південна Америка, Середня Азія і навіть деякі країни Східної Європи.

Асоціація проводить регулярні конференції, що слугують платформою для професійного обміну досвідом, впроваджує освітні проекти, розвиває наукову базу галузі та захищає інтереси спеціалістів. Із 2021 р. щорічні конференції відбуваються з нагоди Міжнародного дня онкохворої дитини, що має символічне значення для спільноти.

Міжнародна співпраця та освітні ініціативи в умовах війни

Повномасштабна війна змусила асоціацію переорієнтуватися на кризове управління, зосередившись спочатку на організації евакуації пацієнтів та представленні інтересів українських дітей на міжнародному рівні. Проте, попри складнощі, УКАДОГ зуміла відновити функціональне лікування в межах країни та далі запроваджує нові технології.

Асоціація стала партнером масштабного міжнародного проекту Cypher Ukraine, важливість якого була відзначена окремою сесією на Міжнародній конференції дитячих онкологів у Барселоні. УКАДОГ активно залучає міжнародних експертів до своїх заходів, а президенти Міжнародного товариства дитячих онкологів (SIOP) регулярно відкривають конференції асоціації, що свідчить про визнання українських фахівців на світовому рівні.



Важливим складником діяльності асоціації є сприяння стажуванню молодих спеціалістів зі знанням іноземних мов за кордоном. Отримавши можливість навчатися у провідних клініках світу, вони повертаються з новими знаннями та налагодженими професійними контактами. На цьому напрямку УКАДОГ отримує підтримку від міжнародних проектів, благодійних фондів («Таблеточки», «Запорука» та інші), а також від Міністерства охорони здоров'я України.

Системні зміни та перспективи розвитку галузі

Значним досягненням асоціації стало впровадження нової спеціальності «гематолог-онколог». Незважаючи на тимчасові

труднощі та певний спротив новаціям, більшість професійної спільноти за два-три роки успішно перейшла на нову спеціальність, що має стратегічне значення для галузі, особливо для підготовки нових фахівців.

УКАДОГ бере активну участь у розробці стандартів лікування та нормативних документів. Асоціація зробила вагомий внесок у створення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень, яка нещодавно була затверджена. Цей документ, попри декларативний характер, закладає фундаментальні принципи розвитку онкологічної допомоги на довгострокову перспективу.

Вагомим успіхом стало запровадження спеціальних тарифів Національної служби здоров'я України для дитячої онкології. На початковому етапі тарифи для дитячої та дорослої онкології були ідентичними, що не відповідало реальним потребам. Завдяки зусиллям асоціації вдалося запровадити

Незважаючи на трагічні події воєнного часу, зокрема втрати колег та пошкодження медичних закладів внаслідок обстрілів, дитяча онкологічна служба продовжує функціонувати та розвиватися. Символічним кроком стало заснування стипендії для молодих лікарів імені Оксани Леонтьєвої, яка загинула внаслідок ракетного удару по Києву.

Асоціація цілеспрямовано рухається до своєї мети — забезпечення успішного лікування пацієнтів в Україні, послідовно впроваджуючи як малі, так і значні зміни. Рушієм цього є єдність фахівців, взаємна підтримка та визнання досягнень колег.



У доповіді «Політика МОЗ у сфері дитячої онкології та гематології. Що далі?» Арман Володимирович Качарян, начальник відділу з питань інновацій Департаменту високотехнологічної медичної допомоги

та інновацій МОЗ України, розглянув головні аспекти фінансування та організації онкологічної допомоги дітям в Україні. Він проаналізував структуру витрат на охорону здоров'я, порівнявши українські показники з даними сусідніх країн.

У сфері охорони здоров'я України, особливо в галузі дитячої онкології, відбуваються значні трансформації. Попри війну та економічні обмеження система продовжує розвивати оптимальні шляхи організації медичної допомоги онкохворим дітям.

Проблема фінансування охорони здоров'я — і досі одна із ключових для України. За даними Світового банку, близько 46% витрат на охорону здоров'я в Україні сплачують громадяни з власної кишені. Хоча простежується тенденція до зниження цього показника, порівняно із сусідніми країнами ситуація залишається критичною.

У сусідніх державах, таких як Польща та Румунія, на витрати пацієнта припадає лише близько 20% від загальних витрат на охорону здоров'я. В абсолютних цифрах у Польщі на людину держава витрачає більше тисячі доларів на охорону здоров'я, у Румунії — до тисячі доларів, тоді як в Україні цей показник становить приблизно 400 доларів на пацієнта.

Цікаво, що у відсотковому співвідношенні до ВВП Україна витрачає на охорону здоров'я більше, ніж Польща та Румунія, — близько 8% станом на 2021 р. Проблема полягає в тому, що половина цих витрат здійснюється з кишені пацієнта, що свідчить про необхідність реформування системи фінансування та розподілу ресурсів.

Тариф на лікування дитячої онкології демонструє позитивну динаміку. У 2020 р. він становив близько 17 тисяч гривень і був однаковим для дитячої та дорослої онкології, але зараз із коефіцієнтом це вже 130 тисяч гривень. Такий прогрес став можливим завдяки активності фахівців з дитячої онкології, які аргументовано довели необхідність збільшення фінансування.

Оптимізація мережі онкологічних закладів

Однією із основних проблем у галузі дитячої онкології є недостатньо ефективне використання наявних ресурсів через значну частку закладів із малою кількістю пацієнтів. За наявними даними, в Україні близько тисячі пацієнтів із вперше виявленими онкологічними захворюваннями лікуються у більш ніж 30 закладах охорони здоров'я.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, для надання якісної допомоги заклад має лікувати не менше 30 вперше виявлених випадків протягом року. Це питання переходу кількості в якість, бо достатній потік пацієнтів забезпечує необхідний досвід медичного персоналу.

Незважаючи на війну, в 2023 р. 27 закладів охорони здоров'я надавали онкологічну допомогу дітям, хоча кількість пацієнтів зменшилася через виїзд багатьох сімей за кордон. Цей факт свідчить про необхідність оптимізації наявної мережі закладів.

Відповідно до Національної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 р., МОЗ розробило проект наказу про створення мережі референтних центрів, які зможуть надавати комплексну медичну допомогу на високому рівні. Серед критеріїв для таких центрів — наявність досвіду надання допомоги протягом п'яти останніх років, не менше 50 вперше виявлених випадків на рік, здатність здійснювати трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та забезпечення амбулаторного проживання для 20 родин пацієнтів одночасно.

Розвиток стандартів лікування та Програми медичних гарантій

Незважаючи на активність спільноти дитячих онкологів, розроблення клінічних протоколів досі є проблемним. За останні роки було розроблено лише два стандарти: стосовно лікування та нутритивної підтримки при онкологічних захворюваннях дітей.

Процес затвердження стандартів ускладнює і затримує необхідність одностайного схвалення всіма членами робочої групи. Вирішенню цієї проблеми сприятиме використання механізму нових клінічних протоколів, коли переклад протоколу іноземної асоціації можна використовувати без адаптації.

У межах Програми медичних гарантій також відбуваються зміни. Цього року значно диференційовані аналізи і послуги в амбулаторному пакеті.

З'явилися коефіцієнти на генетичні дослідження, окремо виділені патогістологія та цитологічне дослідження. Коефіцієнт для високоспецифічних генетичних досліджень становить 32,43, що за тарифу



155 гривень дає близько 5 тисяч гривень на обстеження.

Також запроваджується диференціація оплати залежно від обсягу послуг: заклади, що надають базовий обсяг, отримуватимуть на 15% менше коштів, а амбулаторна допомога оплачуватиметься за нижчим коефіцієнтом — 1,5.

Отже, перед дитячою онкологією в Україні стоять серйозні виклики, пов'язані з обмеженістю ресурсів та необхідністю їхнього ефективного використання. Система охорони здоров'я має на меті максимально ефективно використовувати наявні ресурси, справедливо їх розподіляти, щоб забезпечити якісну допомогу пацієнтам, покращити показники виживаності та зменшити страждання хворих дітей.



Наталія Юріївна Масяк, дитяча психіатрична, ЗУСЦ КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», м. Львів, презентувала доповідь «Важливість психологічної підтримки дитини з онкологією. Доказові дані».

Сучасна онкологія вже давно вийшла за межі суто медикаментозних протоколів. Численні дослідження демонструють, що психосоціальна підтримка пацієнтів з онкологічними захворюваннями, особливо дітей, є не просто доповненням до основного лікування, а його невіддільною і науково обґрунтованою частиною. Розглянемо, як психосоціальні інтервенції впливають на ефективність лікування, стан пацієнтів та їхніх родин, а також на медичний персонал онкологічних відділень.

Дослідження, опубліковане в PubMed у 2023 р., ґрунтувалося на 1653 наукових статтях, присвячених психосоціальній підтримці дітей з онкологічними захворюваннями. Результати підтверджують, що пацієнти, які отримували психосоціальну підтримку паралельно з базовими протоколами хіміотерапії та променевої терапії, демонстрували кращі показники за всіма ключовими параметрами. Фіксувався більш стабільний психологічний стан, нижчий рівень кортизолу та покращені фізіологічні реакції.

Важливим фактором є вплив психоемоційного стану на імунну систему пацієнта. Через імуносупресивну дію депресії пацієнти з депресивними станами мають підвищений ризик додаткових інфекційних ускладнень на фоні основного захворювання. Це підтверджує прямий зв'язок між психологічним станом та фізичним одужанням.

Інноваційним підходом у психосоціальній підтримці є проєкт ReMission від Hope Lab — комп'ютерна гра для пацієнтів з онкологією віком від 13 до 24 років. Дослідження, проведене у 34 медичних центрах за участі 375 пацієнтів, продемонструвало ефективність «гейміфікації критичного стану». Ця безкоштовна гра допомагає пацієнтам краще розуміти своє захворювання та активніше залучатися до процесу лікування.

Додаткові дослідження, присвячені дітям з лейкемією, показали, що різні форми психосоціальної підтримки включно з візитами лікарняних клоунів сприяють зниженню рівня кортизолу та покращенню інших фізіологічних показників.

Психоемоційні аспекти онкологічного процесу: пацієнти, родини, медперсонал

Онкологічне захворювання впливає не лише на пацієнта, а й на його середовище. Діти з онкологією відчувають страх і тривогу, особливо в молодшому віці, коли вони не повністю розуміють своє захворювання, але гостро відчувають емоційний стан батьків. Підлітки особливо страждають від відчуття ізоляції через тривале перебування в лікарні, оскільки для них вкрай важливим є спілкування з однолітками.

Родини пацієнтів зазнають надзвичайно складних емоційних випробувань.

Дослідження показують, що батьки дітей з онкологією відчувають більш гостре почуття провини порівняно з батьками дітей з іншими захворюваннями. Часто вони картають себе, що звернулися до лікарів запізно, хоча об'єктивно не могли розпізнати перші симптоми захворювання. Постійна тривога, стрес та невизначеність щодо прогнозу створюють додаткове навантаження. Цікаво, що, згідно з дослідженнями, діти адаптуються до онкологічного захворювання швидше, ніж їхні батьки. Вони краще вміють жити нинішнім моментом і пристосовуватися до поточних обставин. Натомість у близько 25% батьків дітей з онкологією розвиваються хронічні психічні розлади, найчастіше — тривожні. Вони можуть не зникнути навіть після успішного завершення лікування дитини.

Медичний персонал онкологічних відділень також витримує значне емоційне навантаження. Постійні емоційні гойдалки виникають через непередбачуваність перебігу захворювання у різних пацієнтів. Особливо стресовою є комунікація з батьками, які шукають позитивного прогнозу, коли лікарі не можуть його гарантувати. Відсутність часу та можливості для рефлексії щодо складних випадків або втрати пацієнтів ще більше поглиблює емоційне вигорання.

Імплементація психосоціальної підтримки в онкологічну практику

Для ефективного впровадження психосоціальної підтримки в онкологічну практику існують готові рекомендації. Педіатрична асоціація психологів ще в 2015 р. розробила детальні гайдлайни щодо психосоціальної допомоги дітям з онкологічними захворюваннями. Вони є у відкритому доступі.

До важливих принципів психосоціальної підтримки належить організація підтримки від соціального оточення пацієнта. Людина найкраще долає складні ситуації, коли відчуває підтримку близьких. Важливим також є забезпечення щирого спілкування, можливості обговорювати не лише позитивні аспекти, але й страхи та тривоги.

Особлива увага приділяється збереженню нормального дитинства для маленьких пацієнтів. Онкологічне захворювання має бути лише частиною життя дитини, а не поглинати його повністю. Це потребує додаткових ресурсів та креативності, але є необхідною умовою для повноцінного одужання.

Фахівці рекомендують зосереджувати увагу не лише на пацієнтах, а й на їхніх батьках та опікунах. Дитина з ресурсними, емоційно стабільними батьками має значно менший ризик розвитку посттравматичного стресового розладу та інших психологічних ускладнень.

Не менш важливою є турбота про емоційний стан медичного персоналу. Втома та емоційне вигорання негативно впливають на когнітивні функції, швидкість обробки інформації, увагу та пам'ять, що може позначатися на якості медичної допомоги.

Статистичні дані демонструють, що онкологи високо оцінюють присутність фахівців із психічного здоров'я в командах, бо це значно полегшує їхню роботу з пацієнтами та їхніми родинками.

Отже, важливо розуміти, що ефективне онкологічне лікування — це не лише правильно підібрані препарати та процедури, але й створення цілісної системи підтримки для пацієнтів, їхніх родин та медичного персоналу. Включення психосоціального компонента в лікувальний процес підвищує не лише якість життя пацієнтів, але й впливає на загальну ефективність лікування та подальшу реабілітацію.

Підготувала **Анна Сочнева**

Фото зі сторінки Української асоціації дитячої онкології та гематології (<https://www.facebook.com/UkrPSPON>)



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

© 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



Результати застосування брентуксимабу ведотину як консолідаційної терапії після аутологічної трансплантації стовбурових клітин при рецидивуючій/рефрактерній лімфомі Ходжкіна

Систематичний огляд та метааналіз

Брентуксимаб ведотин (BV) як консолідація після аутологічної трансплантації стовбурових клітин (ASCT) показав зниження ризику рецидиву серед пацієнтів високого ризику із рецидивуючою/рефрактерною лімфою Ходжкіна (RRHL) в умовах клінічних досліджень. Цей систематичний огляд і метааналіз характеризують дані реальної клінічної практики (RWE) щодо ефективності та безпеки BV як консолідації після ASCT у 1504 дорослих і педіатричних пацієнтів із RRHL. Вони були узяті із 23 досліджень. Модель із випадковими ефектами дала узагальнені показники виживаності без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS): PFS – 74,2% (дворічна), 65,8% (п’ятирічна); OS – 95,8% (дворічна), 91,9% (п’ятирічна). Найпоширенішими побічними ефектами будь-якого ступеня тяжкості були нейропатія (34,2%) і нейтропенія (20,2%). Незважаючи на неоднорідність популяцій та результатів, цей аналіз із використанням даних реальної клінічної практики підтверджує ефективність і безпеку BV як консолідації після ASCT при RRHL, про що повідомлялося в експериментальній групі дослідження AETHERA фази III. Сприятливі результати PFS у випадках застосування BV до ASCT вказують на цінність BV у контролі лімфоми Ходжкіна (HL) при Salvage режимі. Необхідне продовження досліджень для вдосконалення стратегій лікування BV на тлі розвитку терапевтичних підходів.

Лімфома Ходжкіна має високий показник виживаності, причому понад 80% пацієнтів із класичною HL досягають довготривалої ремісії після терапії першої лінії [1]. Однак у 10-30% пацієнтів із прогресуючим захворюванням (стадії IIB-IV) спостерігається рецидив після первинного лікування [2-6]. Високодозова хіміє-терапія з подальшою консолідацією шляхом ASCT рекомендована для рецидивуючої або рефрактерної HL (RRHL) [7, 8] і має показник виживаності приблизно 50% [9, 10]. Рецидив або прогресування після ASCT зазвичай відбуваються рано, причому 71% пацієнтів має рецидив протягом першого року і 91% – протягом перших двох років [9, 11]. Фактори ризику рецидиву після ASCT при HL включають ранній рецидив (≤ 3 місяці), захворювання IV стадії, низький статус продуктивності за Східною кооперативною онкологічною групою,

масивне захворювання, екстранодальні ураження, В-симптоми та відсутність відповіді на Salvage терапію (коротка тривалість першої повної відповіді (CR) або виявлення залишкової хвороби за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) [9, 12-14]. Дослідження AETHERA фази III (2010-2012) підтвердило ефективність BV як консолідації після ASCT при HL, значно покращуючи PFS у пацієнтів із високим ризиком рецидиву або прогресування після ASCT [15]. Однак це дослідження виключало пацієнтів, які раніше отримували BV, і не потребувало оцінки PET на початку дослідження. Дані реальної клінічної практики доповнюють рандомізовані контрольовані дослідження, забезпечуючи зовнішню валідність. Нещодавні дослідження реальної практики описали результати застосування BV як консолідації після ASCT у педіатричних

та дорослих популяціях із RRHL в різних регіонах та країнах [16-38]. Цей систематичний огляд літератури і метааналіз мають на меті описати та покращити наявні дані реальної практики щодо результатів ефективності та безпеки BV як консолідаційної або підтримувальної терапії після ASCT (як визначено в кожному дослідженні) для дорослих та педіатричних пацієнтів із RRHL.

Методу

Систематичний огляд проведено в базах BIOSIS Previews®, Embase® та MEDLINE за протоколом PROSPERO (CRD42023471178). Пошуки, що охоплюють публікації за 1998-2024 рр. і матеріали конференцій (2014-2023), виконано 10 жовтня 2023-го та 2 травня 2024 р. Дослідження відповідало рекомендаціям PRISMA [39]. До аналізу включено обсерваційні дослідження реальної практики (переважно ретроспективні когортні та серії випадків) щодо застосування BV як консолідації після ASCT у дорослих і педіатричних пацієнтів із RRHL. Прийнятими вважалися журнальні статті, тези та серії із щонайменше п’ятьма пацієнтами, без мовних обмежень. Клінічні випробування, систематичні огляди та окремі випадки не брались до уваги. Якість досліджень оцінювалася за критеріями Інституту Джоанни Бріггс [40], із прийнятим порогом не менше семи виконаних критеріїв із 11 для когортних досліджень або 10 для серій випадків [41]. Якість тез не оцінювалася через недостатність інформації.

Метааналіз

Для метааналізу об’єднано дані із журнальних статей та конференційних тез. Характеристики досліджень та пацієнтів документувались для кожного включеного дослідження. Неперервні змінні представлені як медіани із діапазонами, категоріальні – як частоти і відсотки. Для об’єднання оцінок застосовано метод випадкових ефектів Тер-Симонян – Лейрда, який враховує відмінності у дизайні та результатах різних досліджень. При аналізі показників виживаності без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS) використано математичне перетворення Фрімена – Тьюкі, що дає змогу точніше об’єднувати дані. Частота побічних ефектів (AEs) аналізувалася за розподілом Пуассона. Неоднорідність оцінювалася за значенням I^2 , з порогом значущості $>50\%$. Аналіз проведено в Stata 15.1. Результати представлені у вигляді лісових графіків з коефіцієнтами значущості досліджень (КЗД), розрахованими як обернена величина дисперсії ефекту лікування.

Результати

Із 911 журнальних статей, 664 тез конференцій та 443 тез матеріалів конференцій 16 журнальних статей [16-31] та сім тез конференцій [32-38] були визнані прийнятними для вилучення даних. Дані були вилучені від 1504 прийнятих пацієнтів із HL у 23 дослідженнях із 17 країн. 22 з них були ретроспективними, одне – проспективним. Джерелом даних у 22 дослідженнях були медичні записи, тоді як одне використовувало реєстр пацієнтів. Більшість досліджень ($n = 15$) планували введення 16 циклів BV як консолідації після ASCT згідно із затвердженим показанням. Характеристики пацієнтів узагальнені в таблиці. Із 23 публікацій 10 включали педіатричних пацієнтів.

Продовження на стор. 14.

Таблиця. Характеристики пацієнтів							
Дослідження	Вік (роки), медіана (д-н)	Чоловіки, %	Попередні терапії, медіана (д-н)	Цикли BV до ASCT, медіана (д-н)	Цикли BV після ASCT, медіана (д-н)	Захворювання III-IV стадії/Прогресуюча стадія, %	ПТПС PET, %
Статті							
Flerlage [16]	17 (16-22) ^a	20	NA	NA	16 (4-16)	NA	NA
Sakellari [17]	NA ^b	NA ^b	NA	NA	NA	NA	NA
Tacyildiz [18]	14 (6-18)	88	NA	4 (4-8)	8 (4-8)	100	NA
Kort [19]	26 (18-61) ^c	40	3 (2-5)	NA	4 (3-4)	60	6
Akay [20]	31 (18-65) ^c	56	NA	NA	NA	NA	57
Fernandez [21]	15 (12-18) ^d	17	NA	NA	16 (12-16)	83,3	NA
Kedmi [22]	32,5 (21-68) ^e	36	NA	NA	12 (2-20)	78,6	NA
Marouf [23]	34 (16-68)	54	NA	NA	11 (3-18)	58	NA
Massano [24]	NA ^b	NA ^b	NA	NA	NA	NA	NA
Massaro [25]	NA ^b	NA ^b	3 (2-3)	5 (2-7)	7 (1-14)	NA	NA
Massaro [26]	33 (18-68)	56	2	4 (2-11)	10 (2-16)	44	NA
Forlenza [27]	17 (8-21) ^f	49	1 (1-3)	NA	NA	49	31
Husi [28]	NA ^b	NA ^b	NA	NA	NA	NA	NA
Martinez [29]	35 (16-70) ^c	52	2 (1-6)	NA	14 (2-16)	51,6	24
Wagner [30]	36 (27-42)	53	NA	NA	12 (2-25)	70	NA
Damlaj [31]	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA	16 (3-16)	NA ^b	NA ^b
Тези							
Aragao [32]	62	NA	NA	NA	12 (4-16)	NA	NA
Patino [33]	29 (17-66) ^c	51	3 (2-7)	NA	11 (1-16)	NA	NA
Chung [34]	NA ^b	NA ^b	NA	NA	10.5 (1-16)	NA	NA
Michalka [35]	37 (19-65)	NA	NA	NA	8 (1-16)	~80	NA
Munoz [36]	31 (18-70)	52	2 (1-6)	NA	NA	NA	NA
Falade [37]	NA ^b	NA	NA	NA	10 (1-18)	NA	NA
Fiad [38]	NA ^b	NA ^b	NA	NA	NA	NA ^b	NA

^a Вік на початок консолідації; ^b дані не повідомлялися окремо для пацієнтів, які отримували BV як консолідацію після ASCT (критерії включення до дослідження); ^c вік на момент трансплантації; ^d вік на момент діагностики; ^e вік на початок лікування BV; ^f вік на момент рецидиву. Д-н – діапазон; ПТПС PET – передтрансплантаційний позитивний статус PET; NA – дані відсутні.

Результати застосування брентуксимабу ведотину як консолідаційної терапії після аутологічної трансплантації стовбурових клітин при рецидивуючій/рефрактерній лімфомі Ходжкіна

Систематичний огляд та метааналіз

Продовження. Початок на стор. 13.

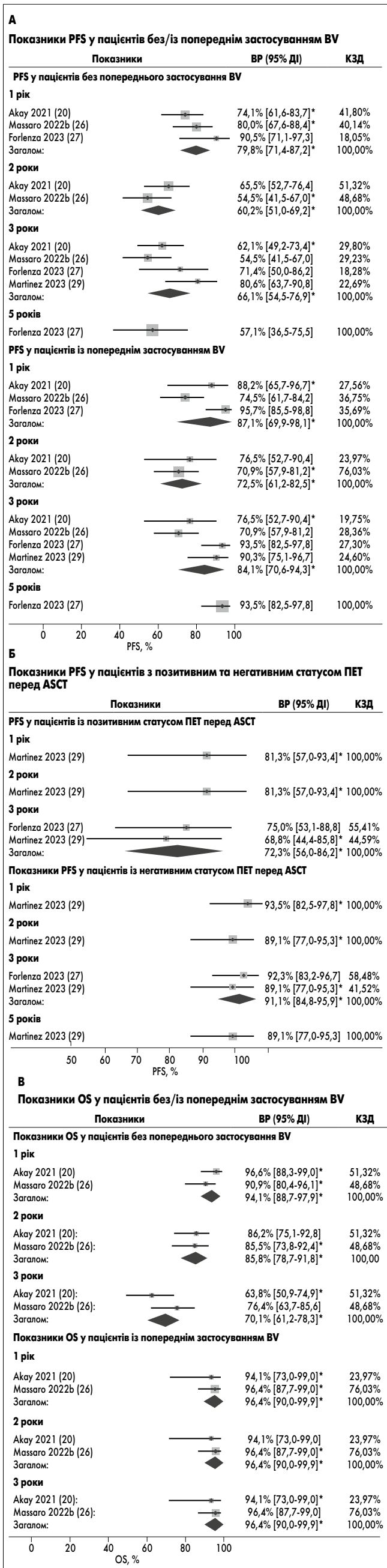


Рисунок. Об'єднані оцінки показників виживаності в підгрупах пацієнтів у різні моменти спостереження

*Показники були оцінені за допомогою кривих виживаності Каплана – Меєра.

Введення BV до ASCT окремо або як BRIDGE терапія до трансплантації було повідомлено у 50,5% всіх прийнятних пацієнтів з 11 досліджень. Три дослідження повідомили про введення медіанного числа 4 або 5 циклів BV до ASCT.

Показники CR до ASCT, оцінені за допомогою ПЕТ-комп'ютерної томографії (КТ) або КТ, були повідомлені в 12 дослідженнях і варіювалися від 28,3 до 100% у всіх прийнятних пацієнтів. Відповідь на лікування перед ASCT оцінювалася з використанням ПЕТ-КТ або КТ у 18 дослідженнях, з оцінками на основі класифікації Лугано 2016 р. (n = 8) або переглянутих критеріїв відповіді 2007 р. для злоякісної лімфони від Міжнародної робочої групи (n = 3). П'ять досліджень не повідомили про метод оцінки відповіді.

Усі дослідження, за винятком одного [24], використовували BV як монотерапію. Вісімнадцять визначили введення BV як консолідацію після ASCT [16-22, 24-27, 29, 32-36, 38], тоді як п'ять досліджень визначили введення як підтримку після ASCT [23, 28, 30, 31, 37]. Режим дозування становив 1,8 мг/кг кожні три тижні у 12 дослідженнях. Шістьнадцять досліджень повідомили про введення медіанного числа циклів BV від 4 до 16 після ASCT.

Результати виживаності

Оцінки PFS були проаналізовані на основі даних. У дослідженнях, що повідомляють про PFS, десять розраховували її після ASCT, два – після консолідації BV, а два не надали визначення. Об'єднані дво- та п'ятирічні PFS становили 74,2% (95% ДІ: 69,7-78,6) та 65,8% (95% ДІ: 55,4-75,5) відповідно, зі значною неоднорідністю між дослідженнями. Husi K. та співавт. повідомили про п'ятирічну PFS 69% при BV як консолідації після ASCT та 70% для пацієнтів, що отримували BV як SALVAGE терапію та консолідацію після ASCT. Однак це дослідження було виключено з оцінки п'ятирічної PFS через незрозумілу кількість пацієнтів для BV як консолідації після ASCT [28].

У дослідженнях, що повідомляють про OS, сім розраховували її після ASCT, три – після консолідації BV, а чотири дослідження не надали визначення. Об'єднані дво- та п'ятирічні OS становили 95,8% (95% ДІ: 93,7-97,6) та 91,9% (95% ДІ: 82,9-98,2) відповідно. Була мінімальна неоднорідність між дослідженнями, що повідомляють про одно- та дворічні показники OS. Husi K. та співавт. повідомили про п'ятирічну OS 89% при BV як консолідації після ASCT та 93% для пацієнтів, які отримували BV як SALVAGE терапію та консолідацію після ASCT. Однак це дослідження було виключено з оцінки п'ятирічної OS через незрозумілу кількість пацієнтів для BV як консолідації після ASCT [28].

Об'єднані оцінки показників PFS та OS на різних часових точках спостереження були отримані для підгруп пацієнтів, де це повідомлялося. Пацієнти, які отримували BV як SALVAGE терапію до ASCT (пацієнти з попереднім застосуванням BV), мали покращені дво- та п'ятирічні PFS порівняно з пацієнтами, які не отримували BV раніше: 72,5% проти 60,2% та 93,5% проти 57,1% відповідно (рис. А). Пацієнти з негативним статусом ПЕТ до ASCT мали вищі дво- та трирічні PFS (89,1% та 91,1% відповідно) порівняно з тими, хто мав позитивний статус ПЕТ (81,3% та 72,3% відповідно) (рис. Б). Покращена трирічна OS спостерігалася у пацієнтів із попереднім застосуванням BV (96,4%) порівняно з пацієнтами, які не отримували BV раніше (70,1%; рис. В).

Про рецидив під час або після консолідації чи підтримки BV після ASCT було повідомлено у семи дослідженнях, його показники коливалися від 0 до 29% усіх прийнятних пацієнтів [18, 19, 23, 26, 29, 33, 35]. Про прогресування захворювання було повідомлено в 11 дослідженнях, воно коливалося від 6,5 до 33,3% усіх прийнятних пацієнтів [19, 20, 22, 25, 26, 29, 30, 32, 34, 35, 38].

Результати безпеки

Дев'ятнадцять досліджень повідомили дані безпеки при BV як консолідації після ASCT у пацієнтів із RRHL. З них п'ять використовували Загальні термінологічні критерії для побічних ефектів Національного інституту раку, тоді як 14 не вказали шкалу градації. Об'єднана середня кількість АЕс будь-якого ступеня на пацієнта становила 0,42, а об'єднана середня кількість АЕс 3-4 ступеня на пацієнта становила 0,08. Частка пацієнтів з АЕс будь-якого ступеня становила 47%, а з АЕс 3-4 ступеня – 6,2%. Найпоширенішими АЕс будь-якого ступеня були нейтропенія (34,2% [95% ДІ: 21,8-47,6]) та нейтропенія (20,2% [95% ДІ: 7,6-36,2]). Нейтропенія і нейтропенія 3-4 ступеня виникали у 10,8% (95% ДІ: 4,7-18,5) та 12,4% (95% ДІ: 3,1-25,6) пацієнтів відповідно.

Обговорення

Цей систематичний огляд та метааналіз охопили 23 обсерваційних дослідження реальної практики щодо ефективності та безпеки BV як консолідації після ASCT у пацієнтів із RRHL. У цьому дослідженні оцінені показники дво- та п'ятирічної PFS становили 74 та 66% відповідно, що узгоджується з результатами AETHERA (63 та 59% відповідно). Також було встановлено високі показники OS: дворічна – 95,8% та п'ятирічна – 91,9%.

Пацієнти, які отримували BV до ASCT, продемонстрували кращі показники PFS та OS порівняно з пацієнтами без попереднього застосування BV. Це спостереження підтверджує потенційну терапевтичну перевагу попередньої терапії BV, яка може покращувати елімінацію злоякісного клону або змінювати мікрооточення пухлини, підвищуючи ефективність подальшого лікування.

Цей аналіз також показав вищі показники PFS у пацієнтів із негативним статусом ПЕТ-КТ до ASCT порівняно з пацієнтами із позитивним статусом, що підкреслює прогностичну цінність рутинної оцінки ПЕТ-КТ перед ASCT.

Найпоширенішими побічними ефектами були нейтропенія (34,2%) та нейтропенія (20,6%), проте їхня частота була значно нижчою, ніж у дослідженні AETHERA (56 та 35% відповідно), що може пояснюватися особливостями звітності в умовах реальної практики.

Цей аналіз підтверджує ефективність та безпеку BV як консолідації після ASCT у пацієнтів із RRHL у реальній клінічній практиці, що відповідає результатам дослідження AETHERA фази III. Продовження досліджень необхідне для вдосконалення стратегій лікування з використанням BV.

Реферативний огляд Sureta A., Pavlovsky A., Haidar D. et al. (2025) Real-world outcomes of brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant. <https://doi.org/10.1038/s41409-025-02557-7>

Підготував Максим Голуб

①



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, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології 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
Тел.: +380 (95) 117-34-36

Редакціяa.khyts@health-ua.com
Відділ маркетингуchaplyzhenko@health-ua.com
Відділ передплати
та розповсюдженняpodpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
Офіс 1, вул. Зодчих, 50 А, м. Київ, 03162.
Підписано до друку квітень 2025 р.
Замовлення № 0133.
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 ❶ 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 ❷ призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах 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.

АКТУАЛЬНО

Профілактика неінфекційних захворювань:
МОЗ України та ВООЗ визначили пріоритети у співпраці на 2025 рік

Неінфекційні захворювання (НІЗ) – незмінна причина понад 80% передчасних смертей в Україні. Їх провокують куріння, вживання алкоголю, нестача фізичної активності та нездорове харчування. Профілактика й інформування населення про фактори ризику та раннє виявлення захворювань на рівні громад є пріоритетним напрямком системи громадського здоров’я. Про це йшлося під час зустрічі представників МОЗ – заступника міністра, головного державного санітарного лікаря України Ігоря Кузіна та директора департаменту громадського здоров’я Тетяни Скапи – із координатором програми охорони здоров’я Бюро ВООЗ в Україні Діном Кернсом та Андрієм Скіпальським, національним координатором програм з НІЗ.

Під час зустрічі представники МОЗ та ВООЗ визначили пріоритетні завдання, серед яких проведення нового раунду STEPS – дослідження поширеності факторів ризику НІЗ. Вперше таке дослідження було проведено ще 2019 р. STEPS – це підхід, рекомендований ВООЗ для епіднагляду за факторами ризику НІЗ, що є стандартизованим методом збирання, аналізу і поширення даних у країнах-членах ВООЗ. Результати таких досліджень можна використувати і для вивчення тенденцій щодо поширеності факторів ризику виникнення НІЗ всередині країни, і для порівняння між країнами. Отримані дані містять соціально-демографічні показники, інформацію про рівні вживання алкоголю і тютюну, стан харчування, рівень фізичної активності, результати вимірювання артеріального тиску, глюкози, холестерину, щодо наявності хвороб системи кровообігу, дані фізичного огляду й біохімічні показники.

Також у 2025 р. заплановане розширення проекту «П’ять кроків до здорового харчування» спільно із Центром громадського здоров’я (ЦГЗ) та центрами контролю і профілактики хвороб (ЦКПХ). Про здорове харчування фахівці ЦКПХ розповідають у школах. Головна мета – роз’яснити, що таке здорова їжа, навчити її обирати і впізнавати серед інших товарів.

Крім того, у 2025 р. триватиме спільна робота щодо контролю та елімінації трансжирних кислот в продуктах, до якої Україна долучилась у 2020 р. На законодавчому рівні було введено обмеження кількості трансжирних кислот – 2 г на 100 г загальної кількості усіх жирів, що містяться в харчових продуктах.

<https://moz.gov.ua/>

Українським лікарям продовжено безоплатний доступ
до платформи UpToDate

Платформа UpToDate продовжила українським лікарям безоплатний доступ до власних ресурсів до 1 липня 2025 р. Доступ до UpToDate можливий через інтернет, а також офлайн на персональних комп’ютерах і мобільних пристроях. Наказом МОЗ рекомендовано використовувати цей ресурс як одне з провідних джерел клінічних рекомендацій.

Доступ до реєстрації українські лікарі можуть отримати через сайт ЦГЗ, де наведена покрокова інструкція.

Також Міністерство охорони здоров’я зазначає про переваги реєстрації для спеціалістів:

- віддалений доступ із будь-якого пристрою, під’єднаного до інтернету;
- можливість отримувати бали безперервного професійного розвитку (СМЕ/CE/CPD) після виконання клінічних завдань на сайті;
- збереження історії переглядів, закладок, найчастіше відвідуваних тем;
- автоматична синхронізація даних між усіма пристроями;
- отримання сповіщень про оновлення в темах, що зацікавили;
- електронне розсилання **Current UpDate** з важливими новинами що два тижні.

Платформа є корисним ресурсом для лікарів і науковців. Огляди для UpToDate готують, рецензують і постійно оновлюють понад 7100 авторів, серед яких провідні професори клінічної та експериментальної медицини.

<https://phc.org.ua/>

НСЗУ перевірить сім лікарень, які проводять хімієтерапію
пацієнткам із раком молочної залози

Національна служба здоров’я України здійснить позапланові моніторингові візити до семи медичних закладів за пакетом «Хімієтерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах». Моніторингова група перевірятиме забезпечення пацієнток із раком молочної залози ліками і медвиробами під час надання медичної допомоги. Підставою для моніторингу стали результати аналізу даних та звітів медзакладів. Моніторингові візити заплановані на квітень – травень 2025 р.

Рак молочної залози – найчастіше діагностоване онкологічне захворювання серед жінок у світі та основна причина смертності від раку. За даними Національного канцер-реєстру, у 2023 р. в Україні зареєстровано 12 683 випадки захворювання раку молочної залози, із них 12 582 – у жінок і 101 – у чоловіків. Внаслідок цього захворювання померли 3 553 людини.

Оскільки рак молочної залози є найпоширенішим захворюванням серед тих, хто отримує хімієтерапевтичне лікування, НСЗУ зосередиться на перевірці забезпечення ліками саме цих пацієнток.

За результатами розрахунку визначеного ризик-орієнтованого підходу НСЗУ визначила сім надавачів медичних послуг, в яких значення показників є найнижчими:

- КНП «Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради»;
- КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради»;
- КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» Харківської міської ради;
- КП «Лубенська лікарня інтенсивного лікування» Лубенської міської ради Лубенського району Полтавської області;
- КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради;
- КНП «Закарпатський протипухлинний центр» Закарпатської обласної ради;
- КНП «Київська міська клінічна лікарня № 18» Виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації).

З огляду на різні схеми лікування раку молочної залози, НСЗУ перевірятиме забезпечення протипухлинними лікарськими засобами, які мають доказову базу в лікуванні, тобто їх включено до Національного переліку основних лікарських засобів та затверджено галузевими стандартами (наказ МОЗ № 195 від 03.02.2025 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рак молочної залози»).

<https://nszu.gov.ua/>

Дві вакцини БЦЖ підвищують протипухлинний імунітет у хворих на рак сечового міхура та зменшують його рецидив

Дві дози щеплення від туберкульозу після операції допомагають імунній системі боротися з пухлинними клітинами та можуть значно покращити результати лікування найпоширенішого типу раку сечового міхура. Про це свідчать висновки пілотного дослідження 40 пацієнтів. Перші результати випробувань під назвою RUTIVAC-1 були представлені на конгресі Європейської асоціації урологів (EAU) у Мадриді. У рандомізованому контрольованому дослідженні введення вакцини разом зі стандартним лікуванням призвело до посилення імунної відповіді. Вона, як відомо, покращує здатність організму пригнічувати майбутні пухлини. Пацієнти, що отримали вакцину, не мали жодних побічних ефектів, і через п'ять років у кожного учасника не було новоутворень.

Рак сечового міхура є дев'ятим за поширеністю онкологічним захворюванням у світі: у 2022 р. діагностовано понад 600 000 нових випадків. Неінвазивний рак сечового міхура – це новоутворення на ранній стадії, яке вражає слизову оболонку цього органа й не прогресує до глибшого м'язового шару. Після операції з видалення пухлини пацієнтам вводять живу бацилу Кальметта – Герена (БЦЖ) безпосередньо в сечовий міхур, щоб допомогти їхній імунній системі знищити будь-які патологічні клітини, що залишилися. Незважаючи на те що це зменшує ймовірність рецидиву, близько 50% пацієнтів мають прогресування захворювання.

БЦЖ є єдиною вакциною для щеплення проти туберкульозу, що застосовується лікарями понад 100 років. Її почали використовувати як першу імунотерапію проти раку приблизно у 1976 р. Але ще у 1890-х рр. Вільям Колі, хірург, який працював у лікарні Нью-Йорка, уже випробував проти новоутворень суміш різних бактерій, так званих токсинів Колі. Лише в серпні 2024 р. точно визначили механізм захисту, який створює БЦЖ: макрофаги активно атакують пухлинні клітини після ін'єкції, безпосередньо вбиваючи їх за допомогою процесу клітинного самознищення (апоптозу).

У невеликому пілотному дослідженні керівниця Сесілія Кабрера та її колеги перевірили, чи додаткова ін'єкція неживої протитуберкульозної вакцини під назвою RUTI посилює імунну відповідь пацієнтів. Вони виявили, що RUTI значно посилила імунну відповідь, спричинену БЦЖ, порівняно з контрольною групою. Вакцинація RUTI також була пов'язана зі значно вищою виживаністю без прогресування раку, водночас кожен пацієнт у групі RUTI не мав пухлини через п'ять років порівняно з 13 із 18 учасників контрольної групи. Зараз RUTI як терапевтичну вакцину проти туберкульозу розробляє компанія Archivel Farma SL. Паралельно лікарі вивчають потенціал вакцини як імунотерапевтичного засобу для лікування раку сечового міхура.

Джерело: <https://eaucongress.uroweb.org/eau25-press-release-second-tb-vaccination-boosts-immunity-in-bladder-cancer-patients-and-reduces-cancer-recurrence/>

Нова клітинна терапія ALA-CART є ефективною для лікування важких лейкозів – онкологи вже планують клінічні випробування

Науковці з Медичного містечка Анштутц Університету Колорадо (США) успішно розробили більш потужну версію клітинної терапії CAR-T, яка може підвищити ефективність і тривалість життя захисних клітин. Дослідження було опубліковано в журналі Cancer Cell. «Цей підхід наступного покоління, який називається ALA-CART (додаткові LAT-активуючі CAR-T-клітини), оптимізує CAR-T-клітини для ефективного усунення пухлинних клітин, зокрема тих, які змогли «сховатися» від традиційних CAR-T-клітин», – зазначила Кетрін Деніс, докторка філософії та керівниця дослідження.

Химерні рецептори антигенів (CAR) – це рецепторні білки, які були сконструйовані, щоб надати Т-клітинам нову здатність націлюватися на специфічний антиген. Рецептори є химерними, оскільки поєднують функції зв'язування антигену та активації Т-клітин в одній структурі. Стандартний метод використання рецепторів полягає в тому, щоб зібрати Т-клітини в пацієнтів, генетично змінити їх, а потім отримані Т-клітини CAR застосувати для лікування патологічних станів пацієнта. На сьогодні шість видів CAR-T-клітинних терапій схвалені Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування лімфом, лейкозів та множинної мієломи.

Використовуючи людські Т-клітини та клітини лейкозії на спеціалізованих моделях мишей, онкологи розробили нові клітини ALA-CART, які показали успішні результати в боротьбі з лімфолейкозами, стійкими до традиційних клітин CAR-T. «ALA-CART покращує здатність клітин CAR-T виявляти та ефективніше атакувати резистентні пухлини. Це може призвести до довготривалих позитивних результатів, навіть якщо інші методи лікування виявляються неефективними», – зауважив М. Ерік Колер, співробітник Онкологічного центру Університету Колорадо. – «Це також може зменшити побічні ефекти, що часто супроводжують традиційну терапію».

Класичний підхід до CAR-T використовується вже 10 років, тому робота дослідників може стимулювати значний прогрес у лікуванні онкозахворювань. Наступним кроком є просування ALA-CART до клінічних випробувань для оцінювання безпеки та ефективності на людях. Кетрін Деніс зазначила, що вони сподіваються розпочати цей етап протягом наступних двох років. Тим часом команда науковців перевіряє лікування інших типів новоутворень, наприклад, гострого мієлоїдного лейкозу, множинної мієломи та солідних пухлин.

Джерело: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(25\)00060-1](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(25)00060-1)

Чи може фенофібрат бути засобом для лікування раку, пов'язаного з ВПЛ?

Фенофібрат, препарат із класу фібратів, використовується для зниження рівня холестерину та тригліцеридів у крові, особливо в пацієнтів із дисліпідемією. Фенофібрат активує фермент ліпопротеїназу, що сприяє розщепленню жирів і зменшенню рівня «поганого» холестерину (ЛПНЩ) та тригліцеридів, одночасно підвищуючи рівень «хорошого» холестерину (ЛПВЩ). Команда дослідників із Онкологічного центру UN Seidman (США) проводить перші у світі клінічні випробування фенофібрату як потенційного засобу лікування пацієнтів із раком шийки матки і плоскоклітинним раком голови та шиї (HNSCC), спричиненими вірусом папіломи людини (ВПЛ). Попередні доклінічні дослідження показали, що фенофібрат здатний відновлювати функцію ключового гену-супресора пухлин за цих новоутворень.

Доклінічні дослідження на клітинних лініях та мишачих моделях ВПЛ-позитивного раку продемонстрували, що фенофібрат діє не гірше за традиційний хіміотерапевтичний препарат цисплатин. Зокрема, гіполіпідемічний засіб допомагає долати вплив онкобілків ВПЛ та відновлює функціонування гену p53, відомого в медицині як «охоронець генома». Фенофібрат також здатний «перепрограмувати» мікросередовище пухлини, активуючи імунну відповідь організму. Учені зафіксували, що після лікування препаратом у пухлинах з'являлися скупчення імунних клітин, а в окремих випадках патологічні клітини майже повністю зникали.

Щоб перевірити ефективність препарату в клінічних умовах, незабаром стартують два дослідження першої фази. Одне з них буде зосереджене на пацієнтах із раком шийки матки, а інше – на пацієнтах із HNSCC. Учасники отримуватимуть фенофібрат у період

між діагностикою та хірургічним втручанням. Видалені тканини досліджуватимуться на наявність змін у сигнальних шляхах, подібних до тих, що були виявлені під час лабораторних експериментів. Також розглядається можливість використання фенофібрату як профілактичного засобу для осіб із високим ризиком розвитку ВПЛ-асоційованого раку. Завдяки своєму безпечному профілю препарат може бути застосований у довготривалих схемах лікування для попередження первинних та рецидивних пухлин.

Джерело: <https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials-search/v?id=NCI-2024-08685>

Експериментальна трансплантація кісткового мозку демонструє значний успіх у лікуванні серпоподібноклітинної анемії

Процес трансплантації кісткового мозку, розроблений ученими з Онкологічного центру Університету Джонса Гопкінса (Балтимор, штат Меріленд, США), є ефективним і безпечним для дорослих із серпоподібноклітинною анемією. Успішні результати отримали після проведення експериментів в університеті та приблизно у 20 різних онкологічних центрах по всій країні, а також у Лондоні. Цей експериментальний тип лікування є життєздатною і дешевшою альтернативою, аніж нещодавно схвалені генні методи терапії.

Серпоподібноклітинна анемія є спадково обумовленою гемолітичною анемією з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Сутність дефекту полягає в тому, що у β-ланцюгу молекули гемоглобіну глутамінову кислоту заміщено на валін, тому утворюється патологічна форма гемоглобіну – тип S, що мікроскопічно має характерну серпоподібну форму. Клітини червоної крові набувають такої ж форми, тому важко проходять через вузькі капіляри та міжендотеліальні простори селезінки. Цим пояснюється інтенсивний фагоцитоз серпоподібних еритроцитів макрофагами (внутрішньоклітинний гемоліз) і виражені трофічні зміни у тканинах, аж до мікротромбозів і некрозів.

Під час нового типу пересадки – гаплоідентичної трансплантації кісткового мозку зі зниженою інтенсивністю – кістковий мозок отримують від так званих напівпідхожих донорів: батька, брата, сестри, дитини, племінниці, тітки, дядька або двоюрідного брата пацієнта. Завдяки цьому білки, які допомагають функціонувати імунній системі організму і присутні у клітинах кісткового мозку донора, відповідають принаймні половині схожих білків реципієнта. Після пересадки обидва типи білків ефективно приживаються, не атакуючи тіла пацієнта.

Перед трансплантацією пацієнти отримують низькі дози хіміотерапії та загальне опромінення тіла. Після пересадки хворим дають циклофосфамід (препарат для запобігання реакції «трансплантат проти хазяїна») та інші препарати протягом одного року. Із 42 людей з анемією, які пройшли процедуру, 95% залишились живими через два роки після трансплантації, а 88% вважалися повністю здоровими та не відчували жодних ускладнень, пов'язаних із захворюванням.

На думку вчених, трансплантація є набагато менш витратним варіантом для медичних центрів і пацієнтів: після втручання хворі перебувають у лікарні приблизно вісім днів, на відміну від 6-8 тижнів для генної терапії. Її орієнтовна вартість становить 2-3 мільйони доларів проти приблизно 467 747 доларів за трансплантацію. Зараз дослідники очікують на офіційний дозвіл проведення таких втручань від урядових органів.

Джерело: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2400192>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Хірургічне лікування пацієнтів із гемофілією: оцінювання впливу інгібіторів на результати та планування операцій

Формування інгібіторів до факторів згортання крові залишається критичним викликом у лікуванні гемофілії, суттєво знижуючи ефективність замісної терапії та погіршуючи клінічні результати. Дослідники з Центру гемофілії та тромбозу Індіани (США) провели масштабне ретроспективне когортне дослідження, де проаналізували 1492 хірургічні втручання у 539 пацієнтів із гемофілією протягом 22-річного періоду (1998-2019). Результати показали, що наявність інгібіторів значно підвищує ризик неадекватного періопераційного гемостазу (скоригований відносний ризик 3,78, $p<0,001$), збільшує частоту ускладнень (31,7% проти 14,6% у групі без інгібіторів) та підвищує ймовірність відхилення від хірургічного плану (70,8% проти 39,5%, $p=0,005$).

Таблиця 1. Опис операцій у пацієнтів із дефіцитом фактора VIII і IX із та без інгібіторів				
Характеристики пацієнтів та процедур	Процедури 1492 (100%)	Інгібітори наявні 72 (4,8%)	Інгібітори відсутні 1420 (95,2%)	P
Вік				0,020
дорослі	1032 (69,2)	40 (55,6)	992 (69,8)	
діти	423 (28,4)	28 (38,9)	395 (27,8)	
Вага при операції (кг)				<0,001
Стандартне відхилення (СВ)	75,3 (32,0)	98,2 (32,6)	74,2 (32,6)	
Медіана (діапазон)	80,2 (3,2-160,7)	99,0 (14,0-151,9)	79,2 (3,2-160,7)	
Стать				0,002
чоловіча	1361 (91,2)	72 (100,0)	1289 (90,8)	
жіноча	131 (8,8)	0 (0,0)	131 (9,2)	
Діагноз				0,011
гемофілія А	1012 (67,8)	39 (54,2)	973 (68,5)	
гемофілія В	480 (32,2)	33 (45,8)	447 (31,5)	
Тип планування*				0,001
екстрений	85 (5,7)	10 (13,9)	75 (5,3)	
плановий	408 (27,3)	26 (36,1)	382 (26,9)	
не повідомлено	999 (67,0)	36 (50,0)	963 (67,8)	
Тяжкість дефіциту фактора				<0,001
легка	532 (36,0)	1 (1,4)	531 (37,7)	
помірна	292 (19,7)	0 (0,0)	292 (20,7)	
тяжка	656 (44,3)	71 (98,6)	585 (41,6)	
Антифібринолітики рекомендовані				0,130
ні	1051 (70,4)	45 (62,5)	1006 (70,8)	
так	441 (29,6)	27 (37,5)	414 (29,2)	
Умови				<0,001
стаціонар	891 (61,1)	63 (92,6)	828 (59,5)	
амбулаторно	568 (38,9)	5 (7,4)	563 (40,5)	
Період збору даних				0,432
1998-2006, історичний	597 (40,0)	32 (44,4)	565 (39,8)	
2006-2019, проспективний	895 (60,0)	40 (55,6)	855 (60,2)	
Використаний гемостатичний агент				<0,001
Заміна фактора згортання	953 (63,9)	5 (6,9)	948 (66,8)	
Шунтувальний агент	45 (3,0)	44 (61,1)	1 (0,1)	
Інше**	474 (33,1)	23 (31,9)	471 (33,2)	
Тип процедури				0,813
велика	540 (36,2)	27 (37,5)	513 (36,1)	
мінімально інвазивна	952 (63,8)	45 (62,5)	907 (63,9)	
* Включено тільки випадки з повною інформацією (n = 493). Змінна для типу планування операції була додана до бази даних пізніше. **Інші гемостатичні агенти включали десмопресин, антифібринолітичний агент і амінокапронову кислоту.				

Розвиток нейтралізуючих антитіл до терапії факторами згортання з фактором VIII при гемофілії А (ГА) або фактором IX при гемофілії В (ГВ) є основним ускладненням, пов'язаним з лікуванням, що призводить до неможливості досягнення гемостазу за допомогою стандартної терапії факторами згортання [1, 2]. Частота виникнення цих антитіл, також відомих як інгібітори, вища при тяжкій формі захворювання порівняно з помірною або легкою формою. Пожиттєвий ризик розвитку інгібіторів коливається від 25 до 40% при тяжкій ГА, тоді як при помірній та легкій формі захворювання кумулятивний пожиттєвий ризик становить від 5 до 15% [3, 4].

На основі пікових титрів інгібіторів їх класифікують на інгібітори з низькою відповіддю (ІНВ) або з високою (ІВВ). ІНВ мають титри антитіл, що постійно ≤ 5 одиниць Бетесда (БО)/мл, незважаючи на повторний вплив терапії факторами згортання, тоді як ІВВ мають титри інгібіторів >5 БО/мл у будь-який час [12-15].

Для усунення інгібіторів до фактора VIII при гемофілії А успішно застосовується індукція імунної толерантності (ІІТ), яка полягає в регулярному введенні концентратів фактора протягом тривалого часу [12, 16]. Ефективність цього методу сягає 70-85%, даючи пацієнтам змогу відновити чутливість до стандартної замісної терапії [16, 17]. Однак при гемофілії В ситуація ускладнюється ризиком розвитку анафілактоїдних реакцій на фактор IX та нефротичного синдрому під час проведення ІІТ [18], що значно обмежує застосування цього методу.

У разі стійкої присутності високотитрових інгібіторів необхідно використовувати шунтувальні агенти, які обходять заблоковані ланки каскаду згортання. До них належать антиінгібіторний коагулянтний комплекс (aPCC) [21] та рекомбінантний активований фактор VII [22].

Наявність інгібіторів впливає на досягнення гемостатичного контролю, у такий спосіб ускладнюючи хірургічні втручання [23]. До 1990 р. операції у пацієнтів з інгібіторами були рідкісними і часто екстремними. Однак відтоді накопичився значний хірургічний досвід у цій популяції [24, 25]. Із покращенням варіантів терапії, що використовуються в поєднанні з ретельним плануванням, тепер операції часто безпечно проводяться в осіб із гемофілією з інгібіторами [24].

У них були вивчені безпека та ефективність шунтувальних агентів у досягненні періопераційного гемостазу. Повідомлялося про досягнення періопераційного гемостатичного контролю від 70 до 100% хірургічних процедур з використанням або aPCC [26, 27], або рекомбінантного людського фактора VIIa (rFVIIa) [28, 29]. Було зареєстровано до 15% післяопераційних ускладнень включно з тимчасовими гематомами та інфекціями ран, смертністю [27, 29].

Хоча періопераційний гемостаз і ускладнення були оцінені в осіб із гемофілією з інгібіторами, не було порівнянь періопераційних результатів між подібними процедурами та подібними популяціями пацієнтів на основі статусу інгібіторів.

Тому ми мали на меті оцінити вплив інгібіторів на досягнення періопераційного гемостазу, розвиток ускладнень і необхідність зміни періопераційних планів, що могло бути пов'язано з розвитком гемостатичних та негемостатичних ускладнень.

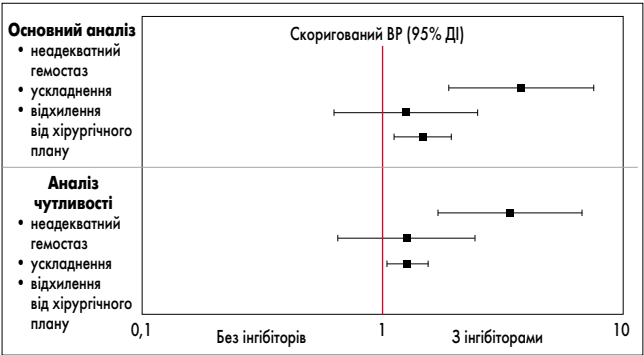


Рисунок. Періопераційні результати в осіб із гемофілією на основі статусу інгібітора

Таблиця 2. Періопераційний гемостаз, ускладнення та відхилення від хірургічного плану на основі статусу інгібітора							
Результати	Процедури 656 (100%)	Інгібітори відсутні 585 (89,2%)	Інгібітори наявні 71 (10,8%)	ВР (95% ДІ)	P	скорВР (95% ДІ)	P
Періопераційний гемостаз							
адекватний	533 (88,7)	491 (91,4)	42 (65,6)	Реф.		Реф.	
неадекватний	68 (11,3)	46 (8,6)	22 (34,4)	4,10 (2,89-5,83)	<0,001	3,78 (1,89-7,56)	<0,001
Ускладнення							
відсутні	493 (83,7)	452 (85,4)	41 (68,3)				
наявні	96 (16,3)	77 (14,6)	19 (31,7)	2,13 (1,38-3,30)	<0,001	1,25 (0,63-2,49)	0,526
Оригінальний план							
дотримано	359 (57,3)	340 (60,5)	19 (29,2)				
змінено	268 (42,7)	222 (39,5)	46 (70,8)	1,77 (1,43-2,21)	<0,001	1,47 (1,12-1,93)	0,005
Реф. – референтна група.							

Методи

Дослідження провів Центр гемофілії та тромбозу Індіани (ІНТС) з використанням хірургічної бази даних, створеної в 2006 р. Дані проаналізовано ретроспективно (1998-2006) та проспективно (2006-2019).

Критерії включення: пацієнти з первинним діагнозом гемофілії А або В, яким проводились хірургічні втручання. Критерії виключення: пацієнти з хворобою фон Віллебранда та іншими порушеннями згортання крові.

Основні змінні дослідження:

- класифікація інгібіторів:
 - з низькою відповіддю (≤ 5 БО/мл),
 - з високою відповіддю (>5 БО/мл),
 - історично стійкі;
- первинна кінцева точка: адекватність періопераційного гемостазу;
- вторинні кінцеві точки: гемостатичні та негемостатичні ускладнення, відхилення від передопераційного плану;
- період спостереження: два тижні після операції.

Аналіз даних проводився з використанням t-тесту, U-тесту Манна – Вітні, критеріїв хі-квадрат та точного критерію Фішера. Для оцінювання відносних ризиків застосовувались узагальнені оціночні рівняння з негативним біноміальним розподілом. Відсутні дані аналізувались методом множинної імпутації методом Монте-Карло. Використано програмне забезпечення SAS версії 9.4.

Результати

Опис операцій в осіб із ГА та ГВ протягом 22-річного періоду дослідження (1998-2019), 1492 хірургічні процедури були виконані у 539 осіб з гемофілією в ІНТС. Більшість популяції були дорослими (69,2%), чоловіками (91,2%), мали ГА (67,8%), тяжку форму захворювання (44,3%) і перенесли малу процедуру (63,8%). Більшість процедур були виконані в стаціонарних умовах в період проспективного збору даних (2006-2019).

Загалом 72 (4,8%) процедури були виконані у 20 (3,7%) пацієнтів з інгібіторами. ІВВ становили 37,5% (27/72), ІНВ – 18,1% (13/72). Титр інгібітора на момент операції не був перевірений у 44,4% (32/72) пацієнтів, які мали історично стійкі інгібітори.

У 33% (493/1492) операцій з доступними даними щодо типу планування операції (планова vs екстрена) більшість операцій загалом були плановими, на відміну від екстрених процедур (27,3% vs 5,7%; $p=0,001$). Процедури з відсутніми даними щодо типу планування (планова vs екстрена) були категоризовані до третього рівня в аналізах. Операції із залученням інгібіторів були відсутні у жінок та пацієнтів із помірним дефіцитом фактора. Одна операція у пацієнта з легкою ГА з інгібітором вважалася викликом, оскільки включення цього випадку в аналіз призведе до статистично неточних оцінок. Опис процедур на основі наявності/відсутності інгібіторів наведено в таблиці 1.

Періопераційний гемостаз, ускладнення та відхилення від передопераційних планів

Адекватний гемостаз був досягнутий у 88,7% всіх процедур. ВР (відносний ризик) неадекватного періопераційного гемостазу був вищим у процедурах із залученням інгібіторів, ніж у процедурах без інгібіторів (ВР 4,10; 95% ДІ 2,89-5,83; $p<0,001$). Контролюючи вік, діагноз, стаціонарні vs амбулаторні умови, період збору даних, використаний гемостатичний агент та тип хірургічного планування (операція екстрена vs планова), скоригований відносний ризик (скорВР) неадекватного періопераційного гемостазу був у 3,78 рази вищим у процедурах із залученням інгібіторів (скорВР 3,78; 95% ДІ 1,89-7,56; $p<0,001$). Фактори, пов'язані з неадекватним періопераційним гемостазом, включали екстрені (ВР 1,88; 95% ДІ 1,04-3,41; $p=0,037$) vs планові операції та стаціонарні операції (ВР 3,02; 95% ДІ 1,25-7,23; $p=0,014$) (табл. 2, рис.).

У пацієнтів з інгібіторами частота періопераційних ускладнень становила 31,7% проти 14,6% у групі без інгібіторів (скорВР 1,25; 95% ДІ 0,63-2,49; $p=0,526$). Серед 96 (16,3%) зареєстрованих ускладнень: кровотечі ($n=28$), лихоманка ($n=22$), тромбози ($n=5$), анемія ($n=6$), розвиток інгібіторів ($n=6$), інфекції ($n=14$) та біль ($n=22$). Стаціонарне лікування асоціювалося з вищим ризиком ускладнень (скорВР 4,86; $p=0,001$).

Відхилення від хірургічних планів частіше спостерігалися за наявності інгібіторів (70,8% vs 39,5%; скорВР 1,47; $p=0,005$), особливо при стаціонарному лікуванні (скорВР 1,45; $p=0,041$).

Аналіз чутливості щодо відсутніх даних (10,8-12,6%) із використанням п'яти імпутованих наборів підтвердив результати первинного аналізу.

Отже, результати проведеного масштабного ретроспективного дослідження переконливо демонструють, що наявність інгібіторів є критичним фактором ризику при хірургічних втручаннях у пацієнтів з гемофілією. Незважаючи на відносно низьку частоту виявлення інгібіторів (4,8% процедур), їхня присутність майже в чотири рази підвищує ризик неадекватного періопераційного гемостазу, вдвічі збільшує частоту ускладнень та в 70,8% випадків призводить до необхідності відхилення від запланованого хірургічного протоколу.

За матеріалами Olasupo O.O., Nakar C., Haddix C. et al. (2023) Inhibitors in hemophilia: association with surgery plans and outcomes in a retrospective cohort study. Res Pract Thromb Haemost. Oct 14;7(7):102228. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102228.

Підготувала **Олена Речмедіна**

①

3v

Рак ободової кишки

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

За даними Національного канцер-реєстру, показник захворюваності на рак ободової кишки (РОК) в Україні у 2022 р. становив 20,5 на 100 тис. населення зі зростанням на 8,8% порівняно з попереднім роком. Показник смертності від РОК – 10,2 на 100 тис. населення. Слід зазначити, що 22,2% первинно виявлених пацієнтів не проживають одного року з моменту діагностики. Порівняно з попередніми роками спостерігається приріст захворюваності на цю нозологію та смертності від неї.

Протокол розроблений на основі сучасних принципів доказової медицини для покращення результатів надання медичної допомоги пацієнтам із РОК та створення єдиної комплексної ефективної системи надання спеціалізованої медичної допомоги, а також реабілітації пацієнтів після проведеного спеціального протипухлинного лікування і надання за необхідності паліативної і симптоматичної допомоги пацієнтам з РОК. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення цього захворювання та адекватного лікування суттєво покращують результати лікування пацієнтів з РОК.

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

Діагноз: рак ободової кишки.

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

C20 Злоякісне новоутворення ободової кишки.

Протокол призначений для керівників ЗОЗ, лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів-онкологів, лікарів-хірургів-онкологів, лікарів-патологоанатомів, лікарів-радіологів, лікарів із променевої терапії та фізичних осіб-підприємців, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, інших медичних працівників, що беруть участь у наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з РОК.

Мета протоколу: визначення та розроблення комплексу заходів із профілактики, раннього і своєчасного виявлення, діагностики, лікування, за необхідності – заходів симптоматичної та паліативної допомоги пацієнтам з РОК, координація та стандартизація медичної допомоги на основі сучасних принципів доказової медицини.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

РОК може запідозрити лікар будь-якої лікарської спеціальності на основі характерних клінічних проявів, даних ендоскопічних і променевих методів діагностики. Ключове завдання лікарів, які надають первинну медичну допомогу, – забезпечити швидке скерування пацієнтів із підозрою на РОК до спеціалізованого ЗОЗ для підтвердження або виключення діагнозу та надання спеціалізованої медичної допомоги.

Діагноз РОК встановлюють у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РОК, на основі гістологічного (цитологічного) висновку за матеріалами морфологічного дослідження біопсії/дослідження післяопераційного матеріалу. Перед початком спеціального лікування проводять обстеження для визначення ознак злоякісного пухлинного росту і стадії захворювання.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі відіграють важливу роль в організації раннього (своєчасного) виявлення РОК, інформуванні населення щодо РОК та заохоченні до участі у профілактичних обстеженнях, сприянні виконанню всіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги пацієнтам, які виявляють бажання перебувати вдома на термінальних стадіях захворювання.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Первинна медична допомога

1. Профілактика

Положення протоколу. Проведення заходів щодо первинної і вторинної профілактики РОК відіграє ключову роль у попередженні та ранньому виявленні захворювання.

Первинна профілактика РОК включає попередження канцерогенної дії зовнішніх і внутрішніх факторів, ведення здорового способу життя, підвищення стійкості організму до шкідливих факторів навколишнього середовища.

Вторинна профілактика РОК передбачає раннє виявлення і направлення пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із РОК, для призначення оптимального лікування.

Обґрунтування. Відсутні дані щодо специфічної профілактики РОК.

Визнані такі фактори ризику розвитку РОК: похилий вік, випадки РОК у родині, спадкові стани (сімейний аденоматозний поліпоз, спадковий неполіпозний РОК, неспецифічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона і неспецифічний виразковий коліт), аденоматозні поліпи, особливості харчування, недостатня фізична активність, надмірне вживання алкоголю та тютюнопаління.

Виявлення і лікування аденоматозних поліпів товстої кишки є вторинною профілактикою виникнення РОК.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Всіх осіб віком від 50-ти до 74-х років, що отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики – сімейного лікаря, скерувати на профілактичний огляд для аналізу калу на приховану кров один раз на рік;
- надавати інформацію пацієнтам щодо факторів ризику розвитку РОК, які пов'язані зі способом життя і довкіллям, та рекомендації щодо необхідності уникнення впливу факторів ризику розвитку РОК;
- надавати рекомендації щодо необхідності проведення колоноскопії на основі стратифікації ризиків пацієнтам, які в анамнезі мають аденоми товстого кишечника, РОК, неспецифічні запальні захворювання товстого кишечника (хвороба Крона і неспецифічний виразковий коліт), РОК або аденоми в родинному анамнезі;
- скерувати пацієнтів із підозрою на РОК до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РОК, для подальшого обстеження та верифікації діагнозу.

Бажані

- Направляти на генетичне консультування осіб, які мають обтяжений сімейний анамнез для оцінювання ризику розвитку РОК.

2. Діагностика

Положення протоколу. Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення ознак РОК та направлення пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам

із РОК, для встановлення діагнозу на підставі гістологічного або цитологічного висновку за матеріалами морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення і призначення спеціального протипухлинного лікування.

Обґрунтування. Поява у пацієнта скарг потребує термінового обстеження для встановлення діагнозу. Доведено, що діагноз РОК може бути запідозрений за наявності таких симптомів захворювання: стійкі або періодичні ректальні кровотечі, зміни функції кишечника, втрата ваги, залізодефіцитна анемія, загальні або локалізовані болі в животі.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Збір скарг і анамнестичних даних, спрямованих на виявлення патогномонічних симптомів РОК;
- фізикальне обстеження;
- направити пацієнта з виявленими симптомами та ознаками РОК до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РОК, за місцем реєстрації або за бажанням пацієнта.

3. Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із РОК здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РОК, які забезпечені відповідним матеріально-технічним оснащенням та підготовленими фахівцями.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасно розпочате лікування передракових станів та своєчасне проведення спеціального протипухлинного лікування сприяють одужанню пацієнтів із РОК, досягненню тривалої ремісії, подовженню загальної виживаності та покращенню якості життя пацієнтів.

Необхідні дії

Обов'язкові

- До встановлення або виключення діагнозу РОК не проводити жодного лікування, за винятком надання невідкладної допомоги, якщо пацієнт її потребує;
- під час обстеження та спеціального протипухлинного лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій лікаря-онколога та інших фахівців.

4. Подальше спостереження

Положення протоколу. Пацієнт після спеціального протипухлинного лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря, лікаря-онколога, який веде необхідну медичну документацію і сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій та призначень фахівців, зокрема плану спостереження.

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

У разі погіршення стану пацієнта, появи нових скарг і симптомів прогресування захворювання терміново скерувати пацієнта на повторну консультацію до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, або провести консультацію із відповідними фахівцями за допомогою засобів телемедицини, якщо стан пацієнта не дає змогу самостійно звернутися до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального протипухлинного лікування надається адекватне знеболення, інша паліативна медична допомога, симптоматичне лікування згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасне виявлення рецидиву захворювання або іншої злоякісної пухлини сприяє одужанню пацієнта, покращує якість його життя та збільшує загальну виживаність пацієнтів з РОК. Деякі форми психотерапії корисні пацієнтам з РОК, оскільки мають позитивний вплив на якість їхнього життя та, можливо, на загальне лікування.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Забезпечити записи у формі первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого № _», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 р. № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 р. за № 661/20974 (форма № 025/о), та контроль дотримання плану спостереження;
- надавати інформацію пацієнтам, що перенесли спеціальне протипухлинне лікування, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини;
- надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень;
- сприяти дотриманню пацієнтом планових обстежень.

Бажані

- Навчання медичних працівників навичок комунікації з пацієнтами, які захворіли на злоякісне новоутворення, під час курсів підвищення кваліфікації на базі ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, розроблених на основі рекомендацій лікарів-психологів.

Спеціалізована медична допомога

1. Діагностика

Положення протоколу. РОК може запідозрити лікар будь-якої спеціальності на основі характерних клінічних проявів. Діагностика РОК полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення.

Пацієнти проходять обстеження за направленням лікаря загальної практики — сімейного лікаря або під час самозвернення.

Пацієнтів, у яких за результатами обстеження запідозрено РОК, скеровують до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РОК, за місцем реєстрації або за бажанням пацієнта, для подальшого обстеження та проведення спеціального лікування.

Обґрунтування. Діагноз РОК встановлюють у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РОК, на основі морфологічного дослідження та визначення стадіювання, що є основними заходами в діагностиці РОК, оскільки саме морфологічна форма визначає вибір методів спеціального лікування.

Хірургічну біопсію потрібно виконувати в кабінетах (під час проведення ректороманоскопії, гнучкої ректосигмоскопії або фіброколоноскопії), де є підготовлені фахівці та інструментарій для виконання прицільної біопсії, та підтверджувати гістологічним висновком дослідження біоптату пухлинного утворення.

Необхідні дії

Обов’язкові

- Збір скарг та анамнестичних даних включно із тривалістю та симптомами захворювання, їхнім розвитком; інформацією щодо попереднього протипухлинного лікування, хірургічних втручань та перенесених хвороб;
- фізикальне обстеження, що включає вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), температури тіла, частоти дихання (ЧД), зросту та маси тіла, повний огляд шкірних покривів та слизових (колір) із пальпацією та оцінюванням розміру регіонарних лімфатичних вузлів, пальцьове дослідження ободової кишки, обстеження ніг (трофічні язви, варикозне розширення вен), аускультацию серця та легень, пальпацію живота;
- лабораторні дослідження крові (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічний аналіз крові, коагулограма, серологічні маркери сифілісу, визначення ВІЛ-статусу (за попередньою згодою пацієнта), серологічні маркери вірусного гепатиту В та С) та сечі;
- інструментальні дослідження: ультразвукове дослідження (УЗД), комп’ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору; електрокардіографія (ЕКГ); рентгенографія органів грудної клітки у двох проєкціях;
- оцінювання загального функціонального стану пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG (табл. 1).

Таблиця 1. Оцінювання загального стану пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG			
Індекс Карновського	Активність, %	Шкала ECOG	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	0
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність із зусиллям	80	Понад 50% денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70		
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60	Потребує перебування в ліжку понад 50% денного часу	3
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50		
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, зокрема медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт, необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Смерть	0		

Бажані

- Фіброколоноскопія з біопсією пухлини та морфологічним дослідженням матеріалу біопсії;
- фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС);
- мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на РОК до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РОК:
 - клінічний аналіз крові (загальний);
 - біохімічний аналіз крові (рівень глюкози, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), загальний білок, креатинін, сечовина);
 - висновок рентгенолога (рентгенівські знімки органів грудної клітки у двох проєкціях додаються обов’язково).

2. Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із РОК здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Обґрунтування. Доведено, що в більшості випадків своєчасне спеціальне протипухлинне лікування сприяє одужанню пацієнтів з РОК, досягненню тривалої ремісії, покращенню загальної виживаності та якості життя.

Необхідні дії

Обов’язкові

- Визначити подальшу тактику лікування після повного обстеження пацієнта;
- подбати, щоб пацієнт, який отримує спеціальне лікування, виконував призначення онколога та інших фахівців, а також провести огляд для виявлення ускладнень спеціального лікування.

Спеціалізована онкологічна медична допомога

1. Діагностика

Положення протоколу. Діагноз РОК встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану онкологічну медичну допомогу, за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення. Обов’язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії захворювання відповідно до класифікації РОК за системою TNM восьмого перегляду (2017), що наведена у табл. 2.

Таблиця 2. Класифікація РОК за системою TNM восьмого перегляду (2017)	
T – первинна пухлина	
TX	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Відсутність ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома <i>in situ</i> : внутрішньослизова карцинома (залучення власної пластинки без інвазії через м’язовий шар слизової оболонки у підслизову основу)
T1	Пухлина інвазує у підслизову основу (без інвазії у м’язову оболонку [<i>muscularis propria</i>])
T2	Пухлина інвазує у м’язову оболонку (<i>muscularis propria</i>)
T3	Пухлина проникає через м’язову оболонку (<i>muscularis propria</i>) у сполучні тканини навколо ободової кишки чи ободової кишки
T4	Пухлина залучає* вісцеральну очеревину, або сусідній орган чи структуру, або прилягає до них
T4a	Пухлина залучає* через вісцеральну очеревину (включно з макроскопічною перфорацією кишки через пухлину та безперервною інвазією пухлини через ділянки запалення до поверхні вісцеральної очеревини)
T4b	Пухлина безпосередньо інвазує* через вісцеральну очеревину в сусідні органи чи структури або прилягає** до них
N – регіонарні лімфатичні вузли	
NX	Регіонарні лімфовузли неможливо оцінити
N0	Відсутність метастазів у регіонарні лімфовузли
N1	1-3 уражені регіонарні лімфовузли (пухлина в лімфовузлах розміром $\geq 0,2$ мм) або будь-яка кількість пухлинних депозитів, водночас всі ідентифіковані лімфовузли не уражені
N1a	Один уражений регіонарний лімфовузол
N1b	2-3 уражені регіонарні лімфовузли
N1c	Регіонарні лімфовузли не уражені, але наявні пухлинні депозити у зоні регіонарного лімфатичного відтоку
N2	≥ 4 уражені регіонарні лімфовузли
N2a	4-6 уражених регіонарних лімфовузлів
N2b	≥ 7 уражених регіонарних лімфовузлів
M – віддалені метастази	
M0	Відсутність віддалених метастазів на візуалізації тощо; відсутність ознак пухлини у віддалених ділянках або органах. (Ця категорія не присвоєна патологоанатомами.)
M1	Ідентифіковано метастази в одну чи кілька віддалених ділянок або органів або метастази в очеревину
M1a	Ідентифіковано метастаз в одну ділянку/один орган без метастазів в очеревину
M1b	Ідентифіковано метастази у дві чи кілька ділянок або органів без метастазів в очеревину
M1c	Ідентифіковано метастази на поверхню очеревини окремо або разом із метастазами в інші ділянки або органи, метастази у пасмо великого чіпця розглядають як метастаз в очеревину
*Безпосередня інвазія при T4 включає інвазію в інші органи або інші сегменти ободової кишки в результаті прямого поширення через серозну оболонку, що підтверджується при мікроскопічному дослідженні (наприклад, інвазія карциноми сліпої кишки у сигмоподібну кишку), або, при раку заочеревинної або підчеревинної локалізації, безпосередня інвазія в інші органи чи структури внаслідок поширення за межі власного м’яза (тобто відповідно пухлина на задній стінці нижньої ободової кишки, що вражає ліву нирку або бічну стінку живота; або рак середнього чи дистального відділу ободової кишки з інвазією у передміхурову залозу, сім’яні пухирці, шийку матки чи піхву). *Пухлину, яка прилягає до інших органів або структур (макроскопічно), класифікують як cT4b. Однак якщо на місці прилягання немає пухлини (мікроскопічно), слід класифікувати пухлину як pT1-4a залежно від анатомічної глибини інвазії у стінку. Для визначення наявності або відсутності судинної або лімфатичної інвазії слід використовувати класифікацію V та L, тоді як для периневральної інвазії слід використовувати прогностичний фактор PN.	

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта, щоб оцінити протипоказання до застосування спеціального протипухлинного лікування.

Обґрунтування. Морфологічне дослідження та стадіювання є основними заходами в діагностиці РОК, оскільки саме морфологічна форма визначає вибір методів спеціального протипухлинного лікування.

Діагностичні заходи мають включати повний медичний огляд, під час якого потрібно дослідити інтенсивність і тривалість скарг, сімейний анамнез, фізикальний огляд. Для кращої візуалізації пухлини та стану регіонарних лімфатичних вузлів проводять УЗД, КТ або МРТ органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору.

Під час проведення спеціального протипухлинного лікування частина пацієнтів може втрачати фертильність, тому необхідна консультація спеціаліста з репродуктивної медицини, що дає змогу заготовити генетичний матеріал або призначити протекторну терапію.

Біопсію потрібно виконувати в кабінетах, де є підготовлені фахівці та необхідний інструментарій для прицільної біопсії.

Необхідні дії

Обов’язкові

- Збір анамнезу включно із тривалістю захворювання, симптомами захворювання та їхнім розвитком; терапією, що проводилась з початку захворювання; перенесеними захворюваннями, хірургічними втручаннями, попереднім протипухлинним лікуванням;
- фізикальне обстеження, що включає вимірювання АТ, ЧСС, температури тіла, ЧД, зросту та маси тіла, повний огляд шкірних покривів і слизових (колір) із пальпацією та оцінюванням розміру регіонарних лімфатичних вузлів, пальцьове дослідження ободової кишки, обстеження ніг (трофічні язви, варикозне розширення вен), аускультацию серця та легень, пальпацію живота;
- оцінювання загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG;
- стадіювання (визначення ступеня розповсюдження пухлинного процесу) здійснюється за системою TNM восьмого перегляду (табл. 2-3);

Таблиця 3. Стадіювання раку ободової кишки			
Стадія	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Будь-яка T	Будь-який N	M1a
IVB	Будь-яка T	Будь-який N	M1b
IVC	Будь-яка T	Будь-який N	M1c

Продовження на стор. 20.

Рак ободової кишки

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 18.

- диференційна діагностика проводиться з урахуванням клінічних симптомів, даних лабораторних та інструментальних досліджень, цитологічного/гістологічного дослідження;
- план лікування складається за участі лікаря-онколога, хірурга-онколога та лікаря з променевої терапії;
- для уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта проводять:
 - лабораторні дослідження: ЗАК, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, пряма та непряма фракція, загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, АЛТ, АСТ, амілаза), коагулограма (зокрема Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), група крові, резус-фактор, серодіагностика сифілісу, діагностика вірусного гепатиту В, С, ВІЛ (за попередньою згодою пацієнта), визначення рівня онкомаркерів (раково-ембріональний антиген);
 - визначення DPYD-поліморфізму пацієнтам, яким заплановане проведення хіміотерапевтичного лікування; обов'язково визначити DPYD-поліморфізм пацієнтам із проявами надлишкової токсичності до фторпіримідинів;
 - інструментальні дослідження: ЕКГ; УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору; колоноскопія з біопсією пухлини та морфологічним дослідженням матеріалу біопсії, визначенням dMMR-статусу; КТ/МРТ, спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) органів грудної клітки, черевної порожнини та порожнини малого таза із внутрішньовенним контрастуванням; у всіх випадках місцевопоширеного РОК – МРТ із внутрішньовенним контрастуванням, за неможливості або наявності протипоказань до виконання МРТ – трансректальне УЗД; ФЕГДС;
 - консультація інших фахівців за необхідності.

Бажані

- Ендоскопічне УЗД;
- МРТ із гепатотропним контрастуванням;
- позитронно емісійна томографія, поєднана з комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ) за показаннями;
- консультація фахівця з репродуктивної медицини щодо питання збереження фертильності перед спеціальним протипухлинним лікуванням за бажанням пацієнта.

2. Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування РОК проводять залежно від поширеності пухлинного процесу (стадії), загального стану пацієнта, віку, супутньої патології. Воно полягає у застосуванні хірургічного та нехірургічних методів лікування (променевої терапії, хіміотерапії, таргетної терапії, імунотерапії).

Обґрунтування. Радикальне оперативне втручання є основним спеціальним методом лікування РОК.

Спеціальне лікування для метастатичного і метастатичного РОК має суттєві тактичні відмінності в плануванні алгоритму лікування.

Розроблення адекватного плану лікування та якісне виконання кожного етапу лікування сприяють запобіганню виникнення раннього рецидиву й ускладнень, пов'язаних із лікуванням.

Виписка пацієнта проводиться відповідно до таких критеріїв: завершення запланованого обсягу/етапу лікування, відсутність ускладнень терапії, що потребують перебування в стаціонарі, неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку із розвитком протипоказань.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Перед початком лікування ознайомити пацієнта з РОК із переліком можливих втручання, обґрунтувати їхнє застосування і очікувані ризики та підписати форму первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування і на проведення операції та знеболення», затверджену наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 р. № 110 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 08 серпня 2014 р. № 549), зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 серпня 2014 р. за № 1049/25826 (форма № 003-6/о);
- вибір спеціального протипухлинного лікування для пацієнта з РОК здійснюється залежно від групи ризику розвитку рецидиву, стадії захворювання, локалізації пухлини, віку, загального стану та наявності супутньої патології;
- моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування супутньої патології здійснюється відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я;
- оформити виписку із медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення відповідно до форми первинної облікової документації № 027-1/о «Виписка з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10 жовтня 2007 р. № 629, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 26 жовтня 2007 р. за № 1222/14489 (форма № 027-1/о);
- надати пацієнту, який переніс спеціальне лікування, інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень відповідно до плану спостереження, а також рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень;
- надати йому пам'ятку для пацієнтів, які мають колостому або ілеостому.

3. Подальше спостереження

Положення протоколу. У зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або метастазів та/або іншої пухлини пацієнти з РОК перебувають під спостереженням із плановими оглядами у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, де вони отримували лікування, або у будь-якому іншому спеціалізованому медичному закладі за вибором пацієнта впродовж не менше п'яти років.

Обґрунтування. Проведення оглядів та обстежень відповідно до погодженого плану спостереження сприяє ранньому виявленню місцевого рецидиву захворювання, метастазів у регіонарні лімфатичні вузли і внутрішні органи та/або іншої пухлини.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Забезпечити ведення форми первинної облікової документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення № __», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 р. № 527, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 р. за № 959/25736 (форма № 030-6/о), із відображенням в ній результатів проведених обстежень;
- контроль та забезпечення проведення плану спостережень за пацієнтами з РОК здійснюється після завершення спеціального протипухлинного лікування;
- надати пацієнтові, який переніс спеціальне лікування, інформацію щодо необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендації стосовно способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Діагностика

Анамнез. В анамнезі необхідно звернути увагу на наявність факторів ризику, захворювання на злоякісні пухлини кровних родичів, тривалість змін у функціонуванні товстої кишки і раніше виконані лікувальні та діагностичні заходи, а також на участь у скринінгу на РОК.

Фізикальне обстеження. Під час обстеження пацієнта слід звернути увагу на наявність пальпованих утворень в черевній порожнині та прямій кишці, а також оцінити стан пахвинних і шийних лімфатичних вузлів і обов'язково провести ректальне і вагінальне обстеження. Для подальшого планування лікування обов'язковим є оцінювання загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG.

Лабораторні та інструментальні методи обстеження. Функціональна діагностика: ЕКГ-дослідження, вимір АТ і пульсу.

Рентгенологічні та ендоскопічні дослідження: КТ органів грудної порожнини, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини за підозри на гостру кишкову непрохідність, спричинену РОК; ригідна ректосигмоскопія, фіброколоноскопія з біопсією.

Ультразвукові дослідження органів черевної порожнини і малого таза.

Лабораторні дослідження крові: ЗАК, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, пряма та непряма фракція, загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, АЛТ, АСТ, амілаза), коагулограма, група крові, резус-фактор, серодіагностика сифілісу, діагностика вірусного гепатиту В, С, ВІЛ/СНІД (за попередньою згодою пацієнта), визначення раково-ембріонального антигену (РЕА).

Лабораторні дослідження сечі: визначення цукру, білка, реакції, питомої ваги, мікроскопічне дослідження осаду.

Лабораторне дослідження калу на приховану кров за показаннями.

Морфологічні дослідження: цитологічне або патогістологічне дослідження біоптатів пухлини і лімфатичних вузлів, післяопераційного матеріалу, лімфатичних вузлів.

СКТ із внутрішньовенним контрастом або МРТ за показаннями.

Перелік обов'язкових та бажаних діагностичних заходів при первинно виявленому РОК (див. панель 1).

Панель 1

Обов'язкові та бажані діагностичні заходи при первинно виявленому РОК

Обов'язкові

- Біопсія
- Тестування на MMR/MSI
- Пальцеве ректальне дослідження
- Колоноскопія/ригідна ректороманоскопія
- КТ грудної клітки та КТ або МРТ черевної порожнини
- ЗАК, біохімічний аналіз крові, РЕА
- МРТ таза з контрастом чи без нього
- Оцінювання мультидисциплінарної робочої групи лікування включно з оцінюванням резектабельності

Бажані

- Ендоскопічне УЗД
- Консультація фахівця з ендостомії за показаннями для передопераційної розмітки місця стоми
- Застосування ПЕТ/КТ за показаннями
- МРТ із гепатотропним контрастуванням за показаннями
- Обговорення/консультування щодо ризику фертильності у відповідних пацієнтів

Лікування

Стратегія лікування пацієнтів з РОК визначається залежно від результатів стадіювання, отриманих на діагностичному етапі (табл. 4).

Таблиця 4. Схема та обсяг стандартного лікування пацієнтів із локалізованим раком (I-III стадії) ободової кишки	
Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування
0 (TisN ₀ M ₀) I (T ₁₋₂ N ₀ M ₀)	За наявності матеріально-технічного забезпечення та кадрових ресурсів – ендоскопічна резекція слизової оболонки або ендоскопічна підслизова дисекція
0 (TisN ₀ M ₀) I (T ₁₋₂ N ₀ M ₀) IIA (T ₃ N ₀ M ₀) IIB (T ₄ N ₀ M ₀ *)	1. Хірургічне лікування 2. Неоад'ювантна хіміотерапія в разі місцевопоширеного (T4в) раку ободової кишки 3. Ад'ювантна хіміотерапія за наявності несприятливих прогностичних факторів – від 3 до 6 міс.
IIB (T ₄ N ₀ M ₀ *) IIIA (T ₁₋₂ N ₁ M ₀) IIIB (T ₃₋₄ N ₁ M ₀) IIIC (T ₁₋₄ N ₂ M ₀)	1. Хірургічне лікування 2. Неоад'ювантна хіміотерапія в разі місцевопоширеного (T4в) раку ободової кишки 3. Ад'ювантна хіміотерапія – від 3 до 6 міс.
*Ад'ювантну хіміотерапію при IIB стадії слід призначати, враховуючи негативні прогностичні фактори (кишкова непрохідність, перфорація кишки, інвазія в кровоносні та лімфатичні судини, периневральна інвазія, позитивні краї резекції, підвищений рівень РЕА і перед початком лікування, дослідження менше 12 лімфовузлів при патогістологічному дослідженні) та структурні особливості пухлини (наявність мікросателітної нестабільності, делеція 18q хромосоми, мутація гену k-ras та інші).	

Ендоскопічне видалення малігнізованих поліпів. Малігнізованим є поліп з інвазивною карциномою, тобто з наявністю інвазії неоплазії через всю товщу м'язової пластинки слизової оболонки у строму підслизової основи, з глибиною інвазії <1000,0 μm (<1,0 мм), вимірюваною від найглибшого шару м'язових волокон м'язової пластинки слизової оболонки.

Під час ендоскопічного видалення малігнізованого поліпа, у разі відсутності несприятливих гістологічних факторів, що можуть бути виявленими під час подальшого патоморфологічного дослідження, такий неопластичний процес зазвичай не потребує хірургічної резекції, ендоскопічне видалення може бути адекватним та достатнім методом лікування.

Несприятливими гістологічними чинниками вважаються такі:

- ступінь диференціювання G3-G4;
- лімфоваскулярна інвазія (LVI);

- позитивний край резекції (включно з низьким хірургічним кліренсом [$\leq 1,0$ мм]);
 - глибина інвазії у підслизову основу ≥ 1000 μm ($\geq 1,0$ мм);
 - більше чотирьох ділянок росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп – tumour budding (Bd) 2-3.
- Радикальне хірургічне та комбіноване лікування РОК I-III стадій.** Комбінована терапія, що складається з радикальної хірургічної операції та хімієтерапії на основі фторпіримідинів, рекомендована для більшості пацієнтів з РОК II або III стадій. Передбачено декілька можливих послідовностей терапії залежно від ступеня поширеності первинної пухлини, статусу регіонарних лімфовузлів та відповіді на неоад’ювантну терапію. Загальна тривалість періопераційної хімієтерапії не має перевищувати шість місяців (табл. 5).

Таблиця 5. Лікування РОК I-III стадій			
Діагностичні та клінічні дані	Лікування		Подальше лікування
Резекція можлива, відсутність декомпенсованої кишкової непрохідності	Колектомія з видалення регіонарних лімфовузлів одним блоком		Спостереження або Ад’ювантна хімієтерапія
Резекція можлива, декомпенсована кишкова непрохідність	Одноетапна колектомія з видаленням регіонарних лімфовузлів одним блоком		Ад’ювантна хімієтерапія
	Колостомія, або Ендоскопічне стентування, або Обхідний анастомоз	Одноетапна колектомія з видаленням регіонарних лімфовузлів одним блоком	
Масивне ураження лімфовузлів або клінічна стадія T4b Розглянути можливість неоад’ювантної терапії за схемами FOLFOX або CAPEOX	Одноетапна колектомія з видаленням регіонарних лімфовузлів одним блоком		Ад’ювантна хімієтерапія
Місцевонерезектабельний або неоперабельний процес	Системна хімієтерапія, або Інфузійний фторурацил + ПТ, або капецитабін + ПТ	Провести повторне оцінювання можливості переведення в операбельний стан	Одноетапна колектомія з видаленням регіонарних лімфовузлів одним блоком або системна хімієтерапія

Принципи променевої та хімієпроменевої терапії нерезектабельного неметастатичного РОК

Загальні принципи

Неоад’ювантна променева терапія (ПТ) одночасно з хімієтерапією на основі фторопіримідинів може розглядатися в разі неметастатичного раку товстої кишки T4, який визнаний нерезектабельним або неоперабельним з інших причин. Така тактика може сприяти кон-версії в резектабельну форму.

Можливі схеми хімієпроменевої терапії:

- інфузійно фторурацил + ПТ: фторурацил 225 мг/м² внутрішньовенно впродовж 24 годин п’ять або сім днів на тиждень під час ПТ;
- капецитабін + ПТ: капецитабін 825 мг/м² перорально двічі на добу п’ять днів на тиждень під час ПТ;
- болюсне введення фторурацилу/кальцію фолінату + ПТ: фторурацил 400 мг/м² внутрішньовенно болюсно + кальцію фолінат 20 мг/м² внутрішньовенно болюсно впродовж чотирьох днів на першому та п’ятому тижнях ПТ.

Променева терапія з модульною інтенсивністю (ПТМІ) є пріоритетним варіантом у пацієнтів, яким попередньо проводилась ПТ, із рецидивом захворювання або унікальними анатомічними особливостями, у разі яких ПТМІ сприяє доставці рекомендованих доз до цільових опромінюваних тканин, водночас дотримуючись ухвалених обмежень щодо обсягу дози опромінення суміжних критичних органів. ПТ під контролем візуалізації із кіловольтажною (кВ) візуалізацією або конусно-променевою КТ має на рутинній основі використовуватися під час курсу лікування за методикою ПТМІ.

Цільовий об’єм опромінення

Поле ПТ має включати пухлинне ложе, що визначається під час передопераційної візуалізації та/або позначається хірургічними кліпсами.

Дози опромінення мають становити 45-50 Гр по 25-28 фракцій.

Розглянути буст у разі близьких чи позитивних країв резекції або нерезектабельної пухлини після оцінювання кумулятивної дози опромінення на прилеглі органи, що піддаються ризику.

Доза опромінення на тонку кишку не має перевищувати 45 Гр.

Товста кишка, шлунок і печінка є критичними структурами, які слід оцінювати за гістограмою «доза — обсяг».

Хімієтерапія на основі фторопіримідинів має проводитись одночасно з ПТ.

Хірургічне лікування РОК. Для всіх пухлин ободової кишки рекомендоване незалежне обстеження оперуючого хірурга-онколога. Критичні характеристики, які необхідно задокументувати, включають розмір пухлини, відстані від краю ануса та зубчатої лінії, наявність або відсутність кишкової непрохідності, ступінь поширеності на суміжні органи та структури.

Принципи радикального хірургічного лікування РОК. Задля успішного хірургічного лікування РОК необхідно дотримуватись таких принципів:

- хірург-онколог, який планує виконання операції, повинен мати досвід у галузі хірургії колоректального раку; у разі місцевого поширення хірург повинен мати досвід у проведеному розширених резекцій за межами мезоколічних площин та, за необхідності, можливість консультації із суміжними спеціалістами відповідних хірургічних профілів;
- для пацієнтів з РОК, що поширюється на верхньоампулярний відділ ободової кишки, з незалученим циркулярним краєм резекції (ЦКР) та за відсутності негативних прогностичних факторів можливо розглядати передню резекцію ободової кишки з парціальною мезоректумектомією як перший етап лікування;
- резекція ободової кишки має виконуватись в межах неуразених проксимального, дистального та ЦКР; слід дотримуватись критеріїв збереження цілісності мезоколічної фасції;
- повна мезоколонектомія з центральним лігуванням регіонарних судин є стандартним компонентом радикальної хірургічної операції щодо РОК;
- аналогічні безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування РОК за допомогою як відкритого, так і лапароскопічного оперативного доступу, тому малоінвазивну резекцію можна розглянути на основі таких принципів:
 - хірург повинен мати достатній досвід виконання лапароскопічних резекцій ободової кишки;
 - лапароскопічний доступ не показаний при місцевопоширеному РОК із високим ризиком R1 резекції на основі передопераційного стадіювання, при цих пухлинах високого ризику перевага надається відкритій хірургічній операції;
 - зазвичай лапароскопічний доступ не показаний при таких ускладненнях РОК, як декомпенсована кишкова непрохідність або перфорація пухлини;
- необхідно проводити ретельну ревізію черевної порожнини для виявлення синхронних пухлин або метастатичного ураження очеревини;

- клінічно підозрілі на метастатичне ураження лімфовузлів за межами ділянки резекції потребують біопсії та/або видалення (за можливості); розширена лімфодисекція груп лімфовузлів, ураження яких визначається як віддалене метастазування, не показана;
- розширена лімфодисекція не показана за відсутності клінічних ознак метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

Патоморфологічне дослідження. Звіт про патоморфологічне дослідження має містити такі параметри: ступінь диференціювання первинної пухлини, глибина інвазії — pT (ацелюлярний муцин після неоад’ювантного лікування не вважається резидуальною пухлиною), кількість досліджених та уражених лімфатичних вузлів (pN), статус дистального, проксимального та радіального країв резекції, ефект неоад’ювантного лікування, лімфоваскулярна, мікроциркуляторна та периневральна інвазія, наявність екстранодальних пухлинних депозитів, наявність та кількість ділянок росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп — tumour budding (Bd).

При виконанні парціальної мезоректумектомії радіальним краєм резекції є мезоректальна фасція. Будь-який край резекції після будь-якої хірургічної процедури (застосовується лише для карцином, не є дійсним для інших гістологічних типів, як-от високодиференційовані нейроендокринні неоплазії, саркоми тощо) вважається позитивним (R1) не лише внаслідок безпосереднього залучення у неопластичний процес, а й низького (≤ 1 мм) хірургічного кліренсу (відстані) від краю резекції до тканини неоплазії, а також до лімфатичного вузла з метастазом, ділянки периневральної інвазії, ділянки лімфоваскулярної інвазії, якщо пухлинні комплекси інвазують у стінку судини або контактують з ендотелієм (низький кліренс до ділянки без контакту пухлинних комплексів з ендотелієм стінки судини не вважається позитивним краєм резекції). Також у разі виконання парціальної мезоректальної ексцизії в межах патоморфологічного дослідження потрібно оцінити її повноту (мезоректальну фасцію слід оглянути щодо дефектів).

Радіальний край резекції визначається як відстань від зовнішнього краю пухлини до краю резекції (при РОК — до мезоколічної фасції) в максимальному вимірі. Ця характеристика поширюється і на первинну пухлину, і на метастатично уражені лімфатичні вузли. Для РОК ЦКР визначається на неперитонізованих ділянках як відстань від місця найглибшої інвазії пухлини до поверхні мезоколічної фасції або периколічної жирової та волокнистої сполучних тканин. Для інтраперитонеальних сегментів ободової кишки край резекції брижі є радіальним краєм резекції.

Екстранодальні пухлинні депозити — обмежені скупчення пухлинної тканини в мезоректальній або периколічній клітковині, що розташовані в зоні регіонарного лімфовідтоку та не містять резидуальної лімфоїдної тканини, що дало би змогу класифікувати їх як лімфатичні вузли з метастазами.

Оцінювання лімфатичних вузлів. Під час патоморфологічного дослідження після резекції ободової кишки з лімфодисекцією стосовно карциноми ободової кишки необхідно виявити та дослідити не менше 12 регіонарних лімфатичних вузлів. У разі коли зазначена кількість регіонарних лімфатичних вузлів не була досягнута після первинного макроскопічного дослідження, рекомендовано провести його повторно із застосуванням додаткових методик покращення візуалізації лімфатичних вузлів (використання ліхтарика або інші методи покращення освітлення, дрібніші інтервали між розрізами під час пошуку, використання спеціальних розчинів для покращення виявлення лімфатичних вузлів, додаткова фіксація макропрепарату у формаліні тощо). У разі коли рекомендована кількість регіонарних лімфатичних вузлів не була досягнута після повторного макроскопічного дослідження, лікар-патологоанатом повинен зазначити у звіті про гістологічне дослідження, що пошук лімфатичних вузлів був ретельно проведений двічі. Фактична отримана кількість лімфатичних вузлів ніяк не впливає на можливість визначення лікарем-патологоанатомом патоморфологічної стадії за системою TNM. Визначити та зазначити дескриптор «N» лікар-патологоанатом повинен при будь-якій кількості досліджених регіонарних лімфатичних вузлів (мінімальна кількість для цього — один лімфатичний вузол).

Макроскопічно не змінені регіонарні лімфатичні вузли потрібно відібрати для мікроскопічного дослідження в повному обсязі, не припустимо взяття лише частини лімфатичного вузла. У разі коли лімфатичний вузол явно метастатично змінений, для мікроскопічного дослідження прийнятно взяти лише один-два репрезентативні зрізи.

Молекулярно-генетичне дослідження. Всім пацієнтам із метастатичним РОК при достатньому матеріально-технічному забезпеченні потрібно провести дослідження на мутації генів KRAS, NRAS та BRAF. Пацієнтам із будь-якою мутацією генів сімейства RAS (KRAS, NRAS) протипоказане призначення анти-EGFR терапії. Тестування на мутації зазначених генів може відбуватися лише в ліцензованих лабораторіях, сертифікованих для проведення високоскладних (молекулярно-біологічних) досліджень. Тестування можливо проводити на парафінових блоках і на матеріалі як первинної пухлини, так і метастазів.

Тестування на статус мікросателітної нестабільності при достатньому матеріально-технічному забезпеченні слід проводити всім пацієнтам із II стадією РОК, всім пацієнтам із РОК, діагностованим у віці до 70 років (скринінг синдрому Лінча), та всім пацієнтам із метастатичним РОК.

Ад’ювантна хімієтерапія РОК. Показання до ад’ювантної хімієтерапії РОК визначаються на основі даних патоморфологічного дослідження після радикального хірургічного лікування. Ад’ювантна хімієтерапія рекомендована всім пацієнтам з РОК III стадії та пацієнтам із II стадією, крім ситуацій, коли пухлина є локалізованою, високо- чи помірnodиференційованою карциномою, немає ураження регіонарних лімфатичних вузлів, мікроциркуляторної, лімфоваскулярної або периневральної інвазії. Схеми хімієтерапії, що застосовуються для ад’ювантного лікування, наведено у табл. 6. Тривалість періопераційної хімієтерапії у пацієнтів із РОК не має перевищувати шість місяців.

Таблиця 6. Схеми ад’ювантної хімієтерапії РОК		
Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
Спрощена двотижнева фторурацил/кальцію фолінат (sLV5FU2)	Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в* у день 1, з наступним болюсом фторурацил 400 мг/м ² , з наступною безперервною інфузією 1200 мг/м ² /доба × 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 46-48 год)	Повторювати кожні 2 тижні до 6 міс. після операційної терапії
Капецитабін (монотерапія)	Капецитабін 1000-1250 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні	До 6 міс. періопераційної терапії
mFOLFOX 6	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у день 1, кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у день 1, фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс у день 1 з наступною безперервною інфузією 1200 мг/м ² /доба × 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 46-48 год)	Повторювати кожні 2 тижні
CAPEOX	Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у день 1 Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні	Повторювати кожні 3 тижні

*В/в – внутрішньовенно.

Рак ободової кишки

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 18.

Особливості лікування метастатичного РОК

Принципи, що слід враховувати на початку терапії, включають:

- заздалегідь заплановані стратегії зміни терапії для пацієнтів, у яких виявляють відповідь пухлини або захворювання, що характеризується як стабілізація або прогресування;
- плани коригування терапії для пацієнтів, які зазнають певних токсичних ефектів. Крім того, оцінюючи ефективність і безпеку цих схем для пацієнта, необхідно брати до уваги не тільки окремі лікарські засоби, а й дози, схеми та способи застосування цих лікарських засобів, а також потенціал хірургічного лікування та функціональний статус пацієнта.

Діагностичний алгоритм у пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою метастатичною синхронною аденокарциномою ободової кишки передбачає визначення основних факторів, на яких ґрунтуватиметься подальша лікувальна стратегія: уражений або незалучений ЦКР, уражені органи-мішені, резектабельність метастазів в печінку або легені, наявність екстра-абдомінальних метастазів (панель 2).

Панель 2

Діагностичний алгоритм у пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим синхронним метастатичним РОК

Клінічна картина

• Підозрювана або підтверджена метастатична синхронна аденокарцинома (будь-яка Т, будь-які N, M1)

Діагностичний алгоритм

• Колоноскопія

• КТ грудної клітки та КТ/черевної порожнини/таза

• ЗАК, біохімічний аналіз крові

• РЕА

• Визначення статусу мутацій гену RAS і BRAF та ампліфікації HER2 (окремо або під час секвенування наступного покоління)

• Визначення статусу MMR або MSI пухлини

• Біопсія метастатичних вогнищ (за клінічними показаннями)

• Розглянути ПЕТ/КТ (від основи черепа до середини стегна) у разі потенційно хірургічно вилікового захворювання M1 в обраних випадках

• Розглянути МРТ печінки для пацієнтів із потенційно резектабельними метастазами

• Якщо резекція можлива, то оцінювання мультидисциплінарного консиліуму включно із хірургом, який має досвід резекції гепатобіліарних або легеневих метастазів

Резекція печінки є методом вибору за наявності резектабельних метастазів. Можливість повної резекції залежить від анатомічних ознак і ступеня поширення захворювання. При плануванні резекції печінки необхідно враховувати збереження належного рівня її функціональної активності в післяопераційному періоді.

Необхідними умовами є видалення первинної пухлини та відсутність або видалення всіх екстраабдомінальних метастатичних вогнищ. Циторедуктивні резекції (в обсязі R1/R2) не рекомендовані.

Пацієнти з резектабельними метастазами і первинною пухлиною мають пройти радикальну резекцію обох осередків. Їх можна видалити під час однієї операції або поетапно, залежно від складності гепатектомії або резекції ободової кишки, супутніх захворювань, хірургічного доступу і досвіду хірурга.

Коли метастази в печінку не піддаються оптимальній резекції через недостатній об’єм залишку печінки, можна розглянути підходи з використанням передопераційної емболізації ворітної вени або етапних резекцій печінки.

Методи абляції можуть розглядатись окремо або в поєднанні з резекцією.

Внутрішньосудинна терапія і, зокрема, селективна ПТ із використанням мікросфер на основі ітрію-90 є варіантом для ретельно відібраних пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до хіміотерапії, і переважно печінковими метастазами.

В окремих випадках можна розглянути можливість дистанційної променевої терапії (ДПТ) із 3D-плануванням, яку не слід рутинно призначати пацієнтам, що потенційно підлягають резекції печінки.

У деяких пацієнтів можна розглянути можливість повторної резекції печінки при метакронному метастатичному ураженні.

Можливість резекції легень залежить від анатомічних особливостей локалізації і ступеня поширеності захворювання. При плануванні резекції легень необхідно враховувати збереження належного рівня їхньої функціональної активності в післяопераційному періоді. Наявність резектабельних позалегеневих метастазів не виключає можливості проведення резекції.

У деяких пацієнтів можна розглянути можливість повторної резекції легень при метакронному ураженні.

При метастатичному РОК із синхронними нерезектабельними метастазами лише в печінку та/або легені лікування базується на конверсії нерезектабельних метастаз в резектабельний стан та повернення до можливості їхнього хірургічного видалення. Для цього рекомендоване застосування таргетної терапії в комбінації зі стандартними схемами хіміотерапії. Вибір стратегії таргетної терапії залежить від dMMR-статусу та наявності чи відсутності мутації генів KRAS/NRAS/BRAF.

Повторне оцінювання резектабельності проводять через два місяці передопераційної хіміотерапії або через кожні два місяці після цього. Захворювання, щодо якого існує вища імовірність переведення в операбельний стан, — це захворювання, яке початково поширюється на обмежений ділянки. Під час вирішення питання, чи було захворювання переведено в резектабельний стан, усі поточкові ділянки ураження мають бути піддані резекції. Слід розглянути передопераційні схеми хіміотерапії з високим показником відповіді для пацієнтів, статус яких може стати резектабельним.

При прогресуванні метастатичного захворювання подальше лікування залежить від попередньої схеми хіміє- або таргетної терапії, застосування якої призвело до прогресування. Пацієнти, статус яких залишається нерезектабельним після початкової системної терапії, повинні перейти до системної терапії другої лінії щодо прогресуючого або метастатичного захворювання. Лікування при метастатичному ураженні очередини (перитонеальний карциноматоз) залежить від наявності чи відсутності декомпенсованої кишкової непрохідності на момент встановлення діагнозу та початку лікування.

Основні схеми хіміє- та таргетної терапії, що використовуються при лікуванні метастатичного РОК, наведено у табл. 7.

Таблиця 7. Основні схеми хіміє- та таргетної терапії, що використовуються при лікуванні метастатичного РОК		
Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
mFOLFOX 6	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у день 1, кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у день 1, фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс у день 1, із наступною безперервною інфузією 1200 мг/м ² /доба × 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 46-48 год)	Повторювати кожні 2 тижні
mFOLFOX7	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у день 1, кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у день 1, фторурацил 1200 мг/м ² /доба × 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 46-48 год) в/в безперервна інфузія	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOX + бевацизумаб	Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOX + панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг в/в впродовж 60 хв, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOX + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої в/в інфузії впродовж 2 год, із наступною дозою 250 мг/м ² в/в впродовж 60 хв щотижня або цетуксимаб 500 мг/м ² в/в впродовж 2 год, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
CAPEOX	Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у день 1 Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні	Повторювати кожні 3 тижні
CAPEOX + бевацизумаб	Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у день 1 Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в у день 1	Повторювати кожні 3 тижні
FOLFIRI	Іринотекан 180 мг/м ² в/в впродовж 30-90 хв, у день 1, кальцію фолінат 400 мг/м ² у вигляді в/в інфузії, що відповідає тривалості інфузії іринотекану, у день 1, фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс у день 1, із наступною безперервною інфузією 1200 мг/м ² /доба × 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 46-48 год)	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + бевацизумаб	Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої в/в інфузії впродовж 2 год, з наступною дозою 250 мг/м ² в/в впродовж 60 хв щотижня або Цетуксимаб 500 мг/м ² в/в впродовж 2 год, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг в/в впродовж 60 хв, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOXIRI	Іринотекан 165 мг/м ² в/в у день 1, оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у день 1, кальцію фолінат 400 мг/м ² у день 1, безперервна інфузія фторурацил 200 мг/м ² /доба × 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 48 год), починаючи з дня 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOXIRI + бевацизумаб	Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої в/в інфузії впродовж 2 год, з наступною дозою 250 мг/м ² в/в впродовж 60 хв щотижня або цетуксимаб 500 мг/м ² в/в впродовж 2 год, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг в/в впродовж 60 хв, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
IROX	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в, з наступним отриманням іринотекану в дозі 200 мг/м ² впродовж 30-90 хв	Повторювати кожні 3 тижні
IROX + бевацизумаб	Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в у день 1	Повторювати кожні 3 тижні
Болюсний або інфузійний фторурацил/кальцію фолінат (схема Комплексного онкологічного центру Розуелл-Парк)	Кальцію фолінат 500 мг/м ² в/в впродовж 2 год, дні 1, 8, 15, 22, 29 та 36 фторурацил 500 мг/м ² в/в болюс через 1 год після початку кальцію фолінату, дні 1, 8, 15, 22, 29 та 36	Повторювати кожні 8 тижнів
Спрощена двотижнева фторурацил/кальцію фолінат (sLV5FU2)	Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у день 1, з наступним болюсом фторурацил 400 мг/м ² , з наступною безперервною інфузією 1200 мг/м ² /доба × 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 46-48 год)	Повторювати кожні 2 тижні до 6 міс. післяопераційної терапії
Капецитабін (монотерапія)	Капецитабін 850-1250 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні	До 6 міс. періопераційної терапії
Капецитабін + бевацизумаб	Бевацизумаб 7,5 мг/кг, в/в у день 1	Повторювати кожні 3 тижні
Іринотекан (монотерапія)	Іринотекан 125 мг/м ² в/в впродовж 30-90 хв, дні 1 та 8 Повторювати кожні 3 тижні або іринотекан 180 мг/м ² в/в впродовж 30-90 хв, у день 1 Повторювати кожні 2 тижні або іринотекан 300-350 мг/м ² в/в впродовж 30-90 хв, у день 1 Повторювати кожні 3 тижні	Повторювати кожні 2-3 тижні
Іринотекан + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої інфузії, з наступною в/в дозою 250 мг/м ² щотижня або цетуксимаб 500 мг/м ² в/в впродовж 2 год, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
Іринотекан + панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг в/в впродовж 60 хв	Повторювати кожні 2 тижні
Іринотекан + бевацизумаб	Іринотекан 180 мг/м ² в/в у день 1 Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у день 1 Повторювати кожні 2 тижні або Іринотекан 250-350 мг/м ² в/в у день 1 Бевацизумаб 7,5 мг/кг, в/в у день 1 Повторювати кожні 3 тижні	Повторювати кожні 2-3 тижні
Монотерапія (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої інфузії, з наступною в/в дозою 250 мг/м ² щотижня або цетуксимаб 500 мг/м ² в/в впродовж 2 год, у день 1, кожні 2 тижні	Повторювати кожні 2-3 тижні
Панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг в/в впродовж 60 хв	Повторювати кожні 2 тижні
Регорафеніб	Регорафеніб 160 мг перорально щодня у дні 1-21 або Перший цикл: регорафеніб 80 мг перорально щодня в дні 1-7, з наступним отриманням 120 мг перорально щодня в дні 8-14, з наступним отриманням 160 мг перорально щодня в дні 15-21 Наступні цикли: регорафеніб 160 мг перорально щодня у дні 1-21	Повторювати кожні 28 днів

22

Тематичний номер • № 2 (95) • 2025 р.

Таблиця 7. Основні схеми хіміє- та таргетної терапії, що використовуються при лікуванні метастатичного РОК (продовження)		
Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
Трифлуридин /типірацил ± бевацизумаб	Трифлуридин/типірацил 35 мг/м ² до максимальної дози 80 мг (на основі трифлуридинового компонента) перорально двічі на добу в дні 1-5 та 8-12 Бевацизумаб 5 мг/кг у дні 1 та 15	Повторювати кожні 28 днів
Пембrolізумаб (лише при dMMR/ MSI-H)	Пембrolізумаб 2 мг/кг в/в кожні 3 тижні, або пембrolізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні, або пембrolізумаб 400 мг в/в кожні 6 тижнів	Повторювати кожні 3 або 6 тижнів
Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)	Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у день 1 циклу 1, з наступною дозою 6 мг/кг в/в кожен 21 тиждень Пертузумаб 840 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у день 1 циклу 1, з наступною дозою 420 мг в/в кожен 21 тиждень	Повторювати кожні 3 тижні
Протипоказання до медикаментозного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; тяжкий стан пацієнта внаслідок декомпенсованих порушень функції печінки, нирок тощо; стійка лейкопенія, агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія; інша виражена токсичність III-IV ступеня.		
Примітка. Пероральні фторпіримідини є альтернативою схемам на основі інфузії фторурацилу у пацієнтів, яким неможливе парентеральне введення фторурацилу.		

Подальше спостереження

Пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв’язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендації стосовно способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Пацієнти з РОК перебувають під спостереженням впродовж п’яти років.

План спостереження. На першому році спостереження планові огляди та відповідні обстеження проводять один раз на три місяці, на другому-третьому році — один раз на шість місяців, на четвертому-п’ятому році — один раз на рік.

Перелік обстежень визначається стадією захворювання та наявністю додаткових факторів ризику (табл. 8).

Таблиця 8. Діагностичний алгоритм та періоди спостереження у пацієнтів, що завершили лікування РОК		
Завершене лікування та стадія РОК	Алгоритм спостереження	
I	Колоноскопія через 1 рік після операції: повторити через 1 рік при поширеній аденомі За відсутності поширеної аденоми повторити через 3 роки, потім кожні 5 років	Серййне підвищення рівня РЕА, або підтверджений рецидив, або метакхронні метастази
II, III	Медичний анамнез та фізикальний огляд кожні 3-6 міс. впродовж 2 років, потім кожні 6 міс. впродовж 5 років Тестування РЕА кожні 3-6 міс. впродовж 2 років, потім кожні 6 міс. впродовж 5 років КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза: стадія II, III: кожні 6-12 міс. впродовж 5 років	
IV	Медичний анамнез та фізикальний огляд кожні 3-6 міс. впродовж 2 років, потім кожні 6-12 міс. впродовж 5 років Колоноскопія через 1 рік після операції, якщо передопераційну колоноскопію не було виконано через стенозуючу пухлину, колоноскопія через 3-6 міс. Повторити через 1 рік при поширеній аденомі За відсутності поширеної аденоми повторити через 3 роки, потім кожні 5 років	

Оптимальні інтервали спостереження пацієнтів після видалення аденоматозних поліпів наведені в табл. 9.

Таблиця 9. Оптимальні інтервали спостереження пацієнтів після видалення аденоматозних поліпів*		
Ризик	Опис	Нагляд
Низький	1-4 повністю видалені конвенційні аденоми інтестинального типу без дисплазії високого ступеня, не враховуючи наявності вільного компонента, або будь-яке зубчасте утворення (включно з гіперпластичними поліпами) без дисплазії, найбільшим розміром <10 мм	Не потребує спеціального нагляду, пацієнт повертається до скринінгу
Помірний	Не менше 1 повністю видалена аденома, найбільший розмір ≥10 мм, або аденома з дисплазією високого ступеня будь-якого розміру, або ≥5 аденом будь-якого розміру, або будь-яке зубчасте утворення (включно з гіперпластичними поліпами) ≥10 мм або з дисплазією (будь-якого ступеня, визначення ступеня дисплазії для зубчастих утворень на широкій основі не рекомендоване)	Повторіть колоноскопію через три роки. У разі виявлення нових поліпів рекомендовано повторити наступну колоноскопію за 5 років, і у разі виявлення нових поліпів пацієнт повертається до скринінгу
Високий	Видалення частинами утворень ≥20 мм	Повторіть колоноскопію впродовж 3-6 міс.
*Зазначені інтервали спостереження викладені відповідно до чинних рекомендацій Європейської асоціації гастроінтестинальної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) і є актуальними лише у разі дотримання необхідних вимог та стандартів якості скринінгової колоноскопії, а саме: частота інтубації сліпої кишки під час скринінгової колоноскопії має становити ≥90%; частота виявлення аденом (adenoma detection rate), тобто відсоток колоноскопій, під час яких була виявлена хоча б одна аденома, має становити ≥25%. У разі невідповідності параметрів надання медичних послуг в окремому лікувальному закладі зазначеним вимогам рекомендовано скерувати пацієнта у лікувальний заклад з наявністю відповідних параметрів.		

Слід ретельно організувати довгостроковий нагляд у поєднанні зі стандартною медичною допомогою та моніторингом включно з онкоскринінгом, плановим медичним обслуговуванням та профілактичною допомогою. Рекомендовано застосовувати плановий моніторинг РЕА та планові КТ не довше п’яти років.

Виявлення рецидиву РОК або метакхронних метастазів під час спостереження. Місцеворецидивуючий РОК характеризується розвитком ізольованого анастомозного рецидиву. Більшості пацієнтам із локальними рецидивами РОК рекомендовано призначати хімієтерапію відповідно до здатності пацієнта переносити терапію. Циторедукція, що супроводжується залишком резидуальної пухлини, не рекомендована. Потенційно операбельний ізольований анастомозний рецидив слід лікувати за допомогою передопераційної хімієтерапії з наступною резекцією або резекцією з подальшою ад’ювантною хімієтерапією.

При реєстрації резектабельних метакхронних метастазів за допомогою КТ або МРТ із контрастом у деяких випадках, якщо можливе хірургічне лікування віддалених метастазів, слід розглянути можливість оцінювання ступеня поширення захворювання за допомогою ПЕТ/КТ. ПЕТ/КТ використовується для швидкої характеристики ступеня поширення метастатичного захворювання і виявлення можливих місць позапечінкового захворювання, які можуть перешкодити проведенню хірургічної операції. При нерезектабельних метакхронних метастазах лікування рекомендовано розпочати з хімієтерапії із подальшою переоцінкою можливості резекції (табл. 10-11).

Таблиця 10. Діагностичний та лікувальний алгоритм при виявленні резектабельних метакхронних метастазів РОК			
Резектабельні метакхронні метастази	Початкове лікування	Ад’ювантне лікування (до 6 місяців періопераційного лікування)	
Відсутність попередньої хімієтерапії	Резекція (оптимально)	FOLFOX або CAPEOX (оптимально) або Капецитабін або фторурацил/кальцію фолінат	Спостереження
	або Неоад’ювантна хімієтерапія (2-3 міс.) FOLFOX (оптимально) або CAPEOX (оптимально) або Капецитабін або фторурацил/кальцію фолінат	Резекція (оптимально)	FOLFOX або CAPEOX або Капецитабін або фторурацил/кальцію фолінат або Спостереження
Попередня хімієтерапія	Резекція (оптимально)	Спостереження (оптимально у разі попередньої терапії на основі оксаліплатину) або Системна терапія ± таргетна терапія	
	Неоад’ювантна хімієтерапія (2-3 міс.) FOLFOX (оптимально) або CAPEOX (оптимально) або Капецитабін або фторурацил/кальцію фолінат	Резекція (оптимально)	FOLFOX або CAPEOX або Капецитабін або фторурацил/кальцію фолінат або Спостереження

Таблиця 11. Діагностичний та лікувальний алгоритм при виявленні нерезектабельних метакхронних метастазів РОК					
Нерезектабельні метакхронні метастази	Початкове лікування				Ад’ювантне лікування (до 6 місяців періопераційного лікування)
Попередня ад’ювантна хімієтерапія FOLFOX/CAPEOX впродовж останніх 12 міс.	FOLFIRI або іринотекан ± бевацизумаб (оптимально) або FOLFIRI або іринотекан ± цетуксимаб або панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або пембrolізумаб (оптимально) лише при dMMR/MSI-H	Виконувати повторне оцінювання щодо переведення у резектабельний стан кожні 2 міс., якщо таке переведення здійсненне	Стають резектабельними	Резекція	Системна терапія ± таргетна терапія або Спостереження
Попередня ад’ювантна схема FOLFOX/CAPEOX >12 міс. Попередня схема фторурацил/кальцію фолінат або Капецитабін	Системна терапія		Залишаються нерезектабельними		Системна терапія

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього УКПМД засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. Під час розроблення та застосування внутрішніх документів ЗОЗ необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включають до внутрішніх документів ЗОЗ, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ. Державний реєстр лікарських засобів України — за електронною адресою: <http://www.drlez.com.ua/>.

1. Первинна медична допомога

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

2. Спеціалізована медична допомога

Кадрові ресурси: лікар-онколог, лікар-хірург-онколог, лікар-хірург-проктолог, лікар із променевої терапії, лікар із функціональної діагностики, лікар з ультразвукової діагностики, лікар-радіолог, лікар-рентгенолог, лікар-ендоскопіст, лікар-анестезіолог, лікар-лаборант, лікар-патологоанатом; середній медичний персонал.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до затверджених МОЗ табелів оснащення ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення).

Антинеопластичні засоби: фторурацил, Капецитабін, оксаліплатин, іринотекан, бевацизумаб, цетуксимаб, панітумумаб, регорафеніб, трифлуридин/типірацил, пембrolізумаб, трастузумаб, пертузумаб.

Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії: кальцію фолінат.

Затверджено Наказом МОЗ України 21 березня 2025 р. № 512
Дата перегляду протоколу: 2030 р.

Текст адаптовано і уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров’я України». Подається скорочено. Повний текст Протоколу — за посиланням: https://moz.gov.ua/storage/uploads/5308d4b6-fdea-40cb-a70b-7c71b178c6fe/dn_512_21032025_dod_2.pdf



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал

