



№ 3-4 (103-104) 2026 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Онкологія

Гематологія

Хімієтерапія

Лікар-нейрохірург

Генрі Марш

Хірургічне лікування дифузних
гліом дорослого типу:
сучасна стратегія, роль
картування мозку
та молекулярної класифікації

Читайте на сторінці 8

Доктор медичних наук,
професор

Сергій Клименко

Множинна мієлома:
від стратифікації ризику
до подолання рефрактерності

Читайте на сторінці 9

Доктор медичних наук,
професор

Олексій Ковальов

Україна в Європейському
дослідницькому просторі.
Історія проєкту,
що започаткував велике
партнерство

Читайте на сторінці 15

Кандидат медичних наук

Ольга Кузнєцова

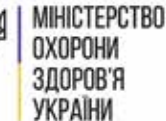
Сучасний погляд на місце
бевацизумабу
в лікуванні
онкогінекологічних
захворювань

Читайте на сторінці 34

Стандарт медичної
допомоги

Трансплантація
гемопоетичних
ствовбурових клітин
у дорослих та дітей

Читайте на сторінці 26



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



Тематичний номер



ЗРУШ МЕЖІ МАЙБУТНЬОГО...

ЕНХЕРТУ – інновація, що перевершує сучасні схеми лікування у другій лінії терапії
HER2-позитивного мРГЗ, і є єдиною таргетною терапією для HER2-Low мРГЗ^{*1-5}

Результати досліджень	Дослідження DB-03. HER2-позитивний мРГЗ (IGX2+/ISH+ чи IGX3+) ¹	Дослідження DB-04. HER2-низький рівень мРГЗ (IGX1+ чи IGX2+/ISH-) ^{4,5}
мВБП	>2 років мВБП з ЕНХЕРТУ (28,8 міс.) VS 6,8 міс. з T-DM1¹ Вживаність без прогресування за оцінкою BICR; первинна кінцева точка; BP: 0,33 [95 % ДІ: 0,26; 0,43]	>10,1 місяців мВБП з ЕНХЕРТУ VS 5,4 міс. з хіміотерапією^{а,4,5} Вживаність без прогресування за оцінкою BICR; первинна кінцева точка; BP=0,51; 95 % ДІ: 0,40-0,64; P<0,0001

* У пацієнтів HER2-low (низький рівень HER2 (IHC 1+ або IHC 2+/ISH-)).⁵ XT-хіміотерапія на вибір лікаря (капецитабін, ефіпуїл, гемцитабін, паклітаксел або наб-паклітаксел). HER2 — епідермальний фактор росту людини 2 типу; мВБП — медіана виживаності без прогресування; мЗР — медіана загальної виживаності; мРГЗ-метастатичний рак грудної залози; ДІ — довірчий інтервал; BP — відносний ризик; HR, рецензори до торгівлі; 1. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10371):105-117; 2. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024;30(8):2208-2215; 3. A Gennari, D Martins-Branco et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025. HER2-positive MBC: Second-line Treatment or Progression During (Neo)Adjuvant Treatment ESMO. Дата звертання 08.11.2025; 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕНХЕРТУ (ЕНХЕРТУ).⁵ Затверджено Наказом МОЗ України №1029 від 27.06.2025. Реєстраційні посвідчення UA/20895/01/01. Термін дії ПТ з 27.06.2025 по 27.06.2030; 5. Modi S et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЕНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан)
Склад: двоє речовин: трастузумаб дерукстекан, 1 флакон зі стерильним ліофілізованим порошком для концентрату для розчину для інфузії містить 107 мг трастузумабу дерукстекану, що відповідає номінальній кількості 100 мг у 5 мл відновленого розчину/ Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори HER2 (рецептор епідермального фактора росту людини 2 типу). Трастузумаб дерукстекан. Код АТХ L01F D04

Фармакологічні властивості. Лікарський засіб ЕНХЕРТУ є кон'югатом антитіла до HER2 рецептора з лікарським засобом. Антитіло являє собою гуманізований IgG1 до рецептора HER2, який зв'язаний з дерукстеканом, інгібітором топоізомераз I (DxI), за допомогою розщеплюваного лінкера, на основі тетрапептиду. Функція частини антитіла полягає у зв'язуванні з HER2, що експресується на поверхні певних пухлинних клітин. Після зв'язування з рецепторами на пухлинних клітинах трастузумаб дерукстекан піддається інтерналізації та внутрішньоклітинному розщепленню лінкера лізосомальними ферментами, які активуються в пухлинних клітинах. Після вивільнення проникаючої через мембрану DxI сприяє пошкодженню дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та апоптозу клітин пухлини. Показання. **Рак молочної залози з низьким рівнем екс-пресії HER2.** Монотерапія лікарським засобом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним раком молочної залози з низьким рівнем експресії HER2, які раніше отримували хіміотерапію при метастазуванні або в яких розвинулися рециди під час або протягом 6 місяців після завершення ад'ювантної хіміотерапії. **Неробіноклітинний рак легень (НДКРЛ).** Монотерапія лікарським засобом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, у пухлинних яких наявна активуюча мутація HER2 (ERBB2) і яким потрібна системна терапія після хіміотерапії на основі препаратів платини з імунотерапією або без неї. **Рак шлунка.** Монотерапія лікарським засобом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів з поширеним HER2-позитивним аденокарциномою шлунка або стравохідно-шлункового переходу (СШП), які раніше отримували лікування на основі трастузумабу. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** ЕНХЕРТУ 5,4 мг/кг. Найбільш частими побічними реакціями були нудота (75,0 %), втомированість (57,3 %), блювання (42,1 %), алопеція (37,6 %), нейтропенія (35,2 %), запор (35,0 %), анемія (34,4 %), зниження апетиту (33,1 %), діарея (28,8 %), підвищення рівня трансаміназ (26,5 %), мієло-опсептивний біль (26,2 %), тромбоцитопенія (24,5 %) та лейкопенія (23,7 %). ЕНХЕРТУ 6,4 мг/кг. Найбільш частими побічними реакціями були нудота (72,2 %), втомированість (58,4 %), зниження апетиту (53,5 %), анемія (44,7 %), нейтропенія (43,5 %), блювання (40,1 %), діарея (35,9 %), алопеція (35,4 %), запор (32,3 %), тромбоцитопенія (30,8 %) та підвищення рівня трансаміназ (24,2 %). **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Лікарський засіб ЕНХЕРТУ призначений для внутрішньовенного введення. Лікарський засіб ЕНХЕРТУ не можна вводити внутрішньовенно струмною або болосно. **Рак молочної залози.** Рекомендована доза лікарського засобу ЕНХЕРТУ становить 5,4 мг/кг, що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні (цикли лікування тривалістю 21 день) до прогресування захворювання або розвитку непереносимості токсичності. **Рак шлунка.** Рекомендована доза лікарського засобу ЕНХЕРТУ становить 6,4 мг/кг, що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні (цикли лікування тривалістю 21 день) до прогресування захворювання або розвитку непереносимості токсичності. Це можливо за допомогою інгібітора топоізомераз I DxI. При одночасному застосуванні трастузумабу дерукстекану з лікарськими засобами, які не є інгібіторами СУР3А, ОАТР1В або Р-др-транспортерів, корекція дози не потрібна. Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. Стерильний ліофілізований порошок для концентрату для розчину для інфузії для одоразового використання у скляному флаконі; по 1 флакону в картонній коробці з маркуванням українською мовою. Реєстраційні посвідчення UA/20895/01/01. Термін дії ПТ з 27.06.2025 по 27.06.2030.

Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заходах з медичної тематики та розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії Астразенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafetyUkraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «заявит медичної інформації»). Також, заявляти можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕНХЕРТУ, затвердженої Наказом МОЗ України №1029 від 27.06.2025. Матеріал підготовлений: ТОВ «Астразенка Україна», 04050, м. Київ, вул. Сим'я Прокіхових, 54. ЕНХЕРТУ — торговельна марка, власність компанії Астразенка. © AstraZeneca 2025

КОРЛІСА®

Карфілзоміб 60 мг

ПОДОВЖУЄ
РЕМІСІЮ ПІСЛЯ
РЕЦИДИВУ
МНОЖИННОЇ
МІЄЛОМИ*



* Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2016; 17:27–38.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з повним текстом інструкції з медичного застосування.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРЛІСА (CORLISA). Реєстраційне посвідчення UA/20232/01/01, Наказ МОЗ №1866 від 30.10.2023.

Склад: діюча речовина: карфілзоміб; 1 флакон містить карфілзомібу 60 мг; допоміжні речовини: сульфобутиловий ефір бетадексу натрію (сульфобутиловий ефір бета-циклодекстрину), кислота лимонна безводна, натрію гідроксид. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби. Інші протипухлинні засоби. Карфілзоміб. Код АТХ L01 XG02. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікарський засіб показаний для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали принаймні один попередній курс протипухлинної терапії, в комбінації з: даратумумабом та дексаметазоном, леналідомідом та дексаметазоном або тільки з дексаметазоном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Протипоказано жінкам у період грудного вигодовування.** **Спосіб застосування та дози.** Терапію лікарським засобом Корліса® слід проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. **Дозування.** Доза розраховується відповідно до площі поверхні тіла (ППТ) пацієнта. Пацієнти з ППТ більше 2,2 м² повинні отримувати дозу, розраховану для ППТ 2,2 м². Коригування дози не потрібне, якщо зміни маси тіла не перевищують 20 %. Корліса® у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном. При застосуванні в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном лікарський засіб вводять у вигляді 10-хвилинної внутрішньовенної інфузії протягом двох послідовних днів щотижня протягом трьох тижнів (дні 1, 2, 8, 9, 15 і 16), з наступною перервою протягом 12 днів (дні 17–28), як зазначено у таблиці 1. Кожен 28-денний період вважається одним циклом терапії. Початкова доза карфілзомібу становить 20 мг/м² (максимальна доза — 44 мг) у 1 і 2 дні першого циклу. Якщо пацієнт переносить початкову дозу, її слід збільшити до 27 мг/м² на 8 день першого циклу (максимальна доза — 60 мг). Починаючи з 13 циклу, введення карфілзомібу у 8 і 9 дні пропускається. Корліса® у комбінації з дексаметазоном. При застосуванні в комбінації з дексаметазоном лікарський засіб вводять у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії протягом двох послідовних днів щотижня протягом трьох тижнів (дні 1, 2, 8, 9, 15 і 16), з наступною перервою протягом 12 днів (дні 17–28), як зазначено у таблиці 2. Кожен 28-денний період вважається одним циклом терапії. Початкова доза карфілзомібу в 1 і 2 дні першого циклу становить 20 мг/м² (максимальна доза — 44 мг). Якщо пацієнт переносить початкову дозу, її слід збільшити до 56 мг/м² на 8 день першого циклу (максимальна доза 123 мг). Лікування може тривати до прогресування захворювання або появи ознак неприпустимої токсичності. **Побічні реакції.** Загальний огляд профілю безпечності препарату. Серйозні побічні реакції, які можуть виникнути під час лікування карфілзомібом, включають: серцеву недостатність, інфаркт міокарда, зупинку серця, ішемію міокарда, інтерстиціальну легеневу хворобу, пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостру дихальну недостатність, легеневу гіпертензію, задишку, артеріальну гіпертензію, у тому числі гіпертонічний криз, гостру ниркову недостатність, синдром лізису пухлини, інфузійну реакцію, інші побічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд (Виробничий відділ – 7). Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Дільниця № P1–P9, Фаза – III, ВСЕЗ, Дювада, Візакхапатнам Дистрикт, Андра Прадеш, Індія. Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу повідомляти: <https://aisf.dec.gov.ua>. Повна версія інструкції з мед. застосування лікарського засобу: www.drlz.com.ua. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11–А, м. Київ, Україна, 03026, тел. +380444923173 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку).

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

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- А.П. Безюсєнко, к. мед. н., завідувач науково-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку»
- Ю.В. Воронєнко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, керівник наукової школи кафедри управління охороною здоров'я Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпінчєнко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член президії НАМН України, в.о. директора ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійчєнка 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
- О.О. Колєсник, 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. Комісарєнка 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, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова»
- 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. Стражєска» НАМН України
- Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, в.о. директора ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, 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, член президії НАМН України, в.о. директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісарєнка НАМН України»
- Ю.І. Фєшенко, 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. Харчєнко, 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. Цимбалок, д. мед. н., професор, академік НАМН України, почесний президент НАМН України
- В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чєхун, 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»

Видаєць – 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, 04215.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тел.: +380 (95) 117-34-36

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

Газету віддруковано: ТОВ «Бізнес-Логіка» провулок Матушак Юрія, будинок 4, м. Київ, 03124.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №3693 від 02.02.2010 р.
Підписано до друку серпень 2026 р.
Замовлення № 13859.
Загальний наклад 10 200 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. 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

Близько 400 українців пройшли безкоштовні огляди на виявлення меланоми



Раннє виявлення меланоми залишається одним із ключових факторів ефективного лікування раку шкіри. У травні, коли у світі особливу увагу приділяють темі профілактики цього захворювання, мережа аптек «Подорожник» і громадська організація «Проект Кешер» провели всеукраїнську ініціативу з його ранньої діагностики та профілактичних оглядів.

Ініціативу реалізували на базі аптек «Подорожник» в 11 містах України – Києві, Білій Церкві, Вінниці, Кривому Розі, Полтаві, Одесі, Дніпрі, Рівному, Ужгороді, Львові та Чернівцях. Кожен охочий мав змогу отримати безкоштовну консультацію лікаря-дерматолога за попереднім записом. Загалом до ініціативи долучилося близько 400 учасників.

За результатом огляду лікарі надавали рекомендації щодо подальшого спостереження, догляду за шкірою, інколи радили пройти додаткове обстеження у спеціалізованих медичних закладах.



❗ Це додаткове нагадування про важливість профілактичних оглядів і своєчасного звернення до спеціаліста, адже раннє виявлення потенційних ризиків може мати вирішальне значення для подальшої діагностики та лікування.

Для системи охорони важлива кожна нагода нагадати пацієнтові про своєчасну консультацію лікаря.

Варто зазначити, що мережа аптек «Подорожник» є частиною цієї системи, куди щодня заходять люди, які не завжди планують медичне обстеження, але регулярно взаємодіють із фармацевтом. Саме тому аптечна мережа може бути не лише місцем доступу до лікарських засобів, а і простором для соціально значущих ініціатив у сфері профілактики та раннього виявлення ризиків.



**Нова парадигма першої лінії терапії мКРРПЗ,
що забезпечує подовження медіани загальної
виживаності до 3,5 років
за результатами дослідження PROpel #**

МОЖЛИВІСТЬ БОРОТИСЯ

**ЛІНПАРЗА + абіратерон: ПЕРША І ЄДИНА [†] комбінована
терапія першої лінії мКРРПЗ на основі інгібітора PARP,
незалежно від статусу біомаркерів пацієнта¹**

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб).

Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46. **Фармакологічні властивості.** Олапариб — це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин in vitro та ріст пухлин in vivo при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (II-IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. **Рак молочної залози.** Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнток з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевозлоякісний 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 пацієнток з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Аденокарцинома підшлункової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. **Рак передміхурової залози.** Лінпарза показана як: монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. У комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із мКРРПЗ, яким клінічно не показане проведення хіміотерапії (див. розділ «Фармакодинаміка»). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія Відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробі. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії ПЗ з 30.11.2020 по 30.11.2025. Інформація призначена для лікарів, розповсюджені на заходах з медичної тематики та розміщені у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com, Ukraine-MedInfo@astrazeneca.net. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azmedinfo-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azmedinfo-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. Зміни внесені Наказом МОЗ України №1493 від 18.08.2022, та Наказом МОЗ України №1946 від 10.11.2023.

[†] На території України станом на 01 липня 2024 року. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (ЛІНПАРЗА), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України №1493 від 18.08.2022 та Наказом МОЗ України №1946 від 10.11.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії ПЗ з 30.11.2020 до 30.11.2025.

#Saad F et al. Lancet Oncol 2023;24:1094–108

UA-6070 Approved November 2024



Міжнародна медична виставка
Public Health

30.09-02.10

2026

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

На одному майданчику:

**LABEXPO**
Міжнародна спеціалізована виставка лабораторного обладнання та інноваційних технологій

**International Dental Forum**
Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Детальніше про виставку на сайті publichealth.com.ua
Безкоштовний квиток з промокодом:
ZU26



Організатор виставки:
PREMIER EXPO
Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ



ЗАМОВИТИ КНИГУ

HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK

СКАНУЙ



СКАНУЙ

З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

Нові «відтинки» HER2/неу статусу: місце трастузумаб дерукстекану в сучасній онкомамології М.В. Слісаренко, А.В. Хмель, Я.В.Шпарик	12-14
Україна в Європейському дослідницькому просторі Історія проєкту, що започаткував велике партнерство О.О. Ковальов	15
Дифузні гліоми низького ступеня злоякісності: від IDH-діагностики до персоналізованої стратегії За матеріалами сателітного симпозіуму науково-практичної конференції «RadOnc.UA 2.0: Сучасні досягнення радіаційної онкології» Ю.М. Перекопайко, Д.О. Шапочка, О.В. Земскова та ін.	16-17
Сучасний погляд на місце бевацизумабу в лікуванні онкогінекологічних захворювань О.В. Кузнєцова	34

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Множинна мієлома: від стратифікації ризику до подолання рефрактерності С.В. Клименко, В.Л. Матлан	9
BrECADD у першій лінії терапії лімфоми Ходжкіна: ефективність і переносимість ПЕТ-керованої стратегії.	21-23
Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей Стандарт медичної допомоги.	26-32

ОНКОУРОЛОГІЯ

Персоналізована терапія метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози: два клінічні сценарії залежно від HRR-статусу С.М. Шамраєв, С.І. Приндюк	6-7
Сучасні тенденції андрогенної деприваційної терапії пацієнтів із раком передміхурової залози С.І. Приндюк	19
Абіратерон у комбінованій терапії метастатичного раку передміхурової залози: від монотерапії до потрібних режимів О.В. Пономарьова.	25

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Хірургічне лікування дифузних гліом дорослого типу: сучасна стратегія, роль картування мозку та молекулярної класифікації Г. Марш	8
Лімфедема як віддалене ускладнення онкогінекологічного та урологічного лікування Д.С. Бухтєєв	11
Ведення пацієнтів із колітом та проктитом: погляд гастроентеролога О.В. Барабанчик	33

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

День донора: у «Medical Plaza Буча» разом із «ДонорUA» зібрали майже 20 літрів крові	10
--	----

Здоров'я України

5

Персоналізована терапія метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози: два клінічні сценарії залежно від HRR-статусу

На міжнародній науково-практичній конференції «СОУУ-2026. Досягнення та перспективи лікувально-реконструктивного менеджменту захворювань органів сечовидільної системи», що відбулася 1-2 травня, перед українськими урологами й онкоурологами виступили європейські та вітчизняні експерти у цій галузі. Тематика доповідей стосувалася нейроурології, обструкції та інфекцій нижніх сечових шляхів, раку передміхурової залози (РПЗ), уротеліальної карциноми верхніх сечових шляхів, нирково-клітинного раку, раку сечового міхура, реконструктивно-відновної хірургії після травматичних і ятрогенних пошкоджень, а також комбінованої терапії метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ (мКРРПЗ).

Віг радикальної простатектомії до персоналізованої терапії



Сергій Миколайович Шамраєв, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу реконструктивної та геріатричної урології, завідувач 4-го урологічного відділення ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» (Київ), презентував доповідь «Реальна синергія лікування мКРРПЗ: комбінована терапія у пацієнтів без HRR-мутацій», в якій розглянув місце комбінації олапарибу з абіратероном у першій лінії

лікування хворих із негативним статусом генів гомологічної рекомбінації (HRR) та навів власні клінічні спостереження.

Ще 25 років тому в Україні радикальна простатектомія залишалася основним методом лікування РПЗ, після якого у двох третин прооперованих протягом п'яти років розвивався біохімічний рецидив. Подальші можливості терапії обмежувалися орхієктомією, флутамідом, ципротероном ацетатом, а за наявності відповідного досвіду — кетоконазолом, флуконазолом і преднізолоном; тривалість відповіді рідко перевищувала 4-6 місяців, а тривалість життя хворого на цій стадії — вісім років.

Лікарі розглядають мКРРПЗ як стадію з несприятливим прогнозом: п'ятирічна виживаність становить близько 30% [1-3]. Останнім часом прогноз для цієї когорти змінився — сучасні підходи дають змогу подовжити життя більш ніж на три роки, тоді як 5-7 років тому йшлося про півтора-два роки [4-6].

Розрив між доказовою базою та практикою

Аналіз електронної бази Flatiron Health охопив 2559 пацієнтів із мКРРПЗ, серед яких терапію першої лінії отримали 1980 хворих, другої — 969 (38% усіх пацієнтів із встановленим діагнозом), третьої — 414 (16%). Понад одну лінію лікування отримали приблизно 50% [7].

Ефективність окремих зареєстрованих опцій залишається помірною. Приріст медіани загальної виживаності (ЗВ) становив +2,4 місяця для доцетакселу (TAX-327, відношення ризику (BP) 0,76), +4,4 місяця для абіратерону в пацієнтів, які раніше не отримували доцетакселу (COU-AA-302, BP 0,81), +4,0 місяця для ензалутаміду (PREVAIL, BP 0,77). Після терапії доцетакселом приріст коливався від +2,4 місяця (кабазитаксел, TROPIC) до +4,0 місяця (¹⁷⁷Lu-ПСМА-617, VISION) [8-15].

Реальні підходи до лікування мКРРПЗ змінюються повільно. За даними США за 2018-2023 рр., частка пацієнтів, які отримували нові гормональні препарати (НГП) у першій лінії, знизилася з 80 до 72%, у другій — із 62 до 43%. Частка хворих, які раніше не отримували НГП, зменшилася з 65 до 53% [16].

Недостатнє використання доступних опцій характерне не лише для кастраційно-резистентної стадії. Популяційний аналіз хворих віком ≥ 66 років із *de novo* метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози (мГЧРПЗ), діагностованим у 2014-2019 рр., показав, що інтенсифіковане лікування отримували лише 24,2%. Незалежний аналіз 621 медичної карти

(липень 2018-го — листопад 2021 р.) засвідчив, що більше ніж половина хворих лікувалася лише агоністами або антагоністами лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ): андрогенну депривацію (АДТ) у монорежимі отримували 52%, АДТ з антиандрогеном першого покоління — 18%, АДТ із НГП — 26%, АДТ із НГП і хіміотерапією — 4% [17, 18].

Тестування генів HRR як точка вибору тактики

Настанови Національної онкологічної мережі США (NCCN) у разі підтвердженої метастатичної кастраційно-резистентної форми передбачають соматичне тестування на HRR, мікросателітної нестабільності, дефіциту системи репарації невідповідностей і мутаційного навантаження пухлини, якщо тестування раніше не виконувалося, а за потреби — повторно. Паралельно продовжують АДТ для підтримання рівня тестостерону < 50 нг/дл (< 1,7 нмоль/л), застосовують антирезорбтивну терапію деносумабом (категорія 1) або золедроновою кислотою за наявності кісткових метастазів, паліативну променеву терапію у разі болю в кістках і найкращу підтримувальну терапію [19].

Під час вибору системного лікування враховують функціональний статус за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG), геномний профіль, локалізацію та поширеність захворювання, клінічну симптоматику, побажання пацієнта, коморбідність і попереднє лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (нмКРРПЗ) або мГЧРПЗ. Настанови 2026 р. Європейської асоціації урології (EAU) і NCCN однаково підтримують соматичне молекулярне тестування пухлини з визначенням мутацій генів HRR, мікросателітної нестабільності та дефіциту системи репарації помилково спарених основ (dMMR), використання і тканини, і рідинної біопсії, а також гермінальне тестування [19, 20]. Клінічну реалізацію цього алгоритму демонструє наведений нижче клінічний випадок.

Клінічний випадок 1. Пацієнт 67 років

Скарги під час звернення (лютий 2025 р.). Часте сечовипускання — до 15 разів на добу вдень і до 3 разів уночі.

Анамнез захворювання. Діагноз встановлено в березні 2024 р.: РПЗ cT3bN1M1, стадія IV, клінічна група 4, із множинними метастатичними ураженнями лонних і сідничних кісток таза білатерально. Патогістологічний висновок — ацинарна аденокарцинома передміхурової залози, сума Глісона — 8 (4+4). Базовий рівень простат-специфічного антигену (ПСА) — 19,5 нг/мл. Із березня 2024-го до лютого 2025 р. пацієнт отримував андроген-деприваційну терапію: дегарелікс 80 мг щомісяця, загалом 12 місяців. Онкологічний сімейний анамнез не обтяжений.

Попереднє лікування. З березня 2024-го до лютого 2025 р. пацієнт отримував АДТ: дегарелікс 80 мг щомісяця, загалом 12 місяців.

Об'єктивний статус. Функціональний статус 1 за ECOG. Больовий синдром у малому тазі 3/10 за візуально-аналоговою шкалою, інтермітуючий, контрольований парацетамолом.

Обстеження у разі констатації кастраційної резистентності. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСТ) органів грудної клітки, черевної порожнини і малого таза: ознаки

місцевопоширеного пухлинного ураження уrogenітальної зони з інвазією передміхурової залози (субтотально), обох сім'яних міхурців, трикутника Льєто, вічка лівого сечовода, мезоректальної фасції; множинні вогнища остеолітичної деструкції в лонних і сідничних кістках таза білатерально та шийці лівої стегнової кістки; поява вогнищового новоутворення в правій легені (S4, вузол 13 × 14 мм) і печінці (S5 21 × 18 мм; S7 11 × 10 мм). МРТ органів малого таза: тотальне ураження передміхурової залози (PI-RADS 5) з інвазією в стінку прямої кишки, сечового міхура, сім'яних міхурців, тазова лімфаденопатія вторинного характеру. Висновок — рентгенологічна прогресія метастатичного РПЗ.

Лабораторне обстеження (березень 2025 р.). ПСА — 189 нг/мл, тестостерон — 0,62 нмоль/л, креатинін — 93 мкмоль/л.

Молекулярно-генетичне тестування. Метод — секвенування нового покоління (NGS) за методикою циркулюючої пухлинної ДНК; біоматеріал — плазма крові. Панель охоплювала 24 гени: ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, CHEK2, FANCA, FANCL, HDAC2, MLH1, MRE11, NBN, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, PIK3CA, PTEN, AKT1, AR; чутливість — 0,5% мутантних алелів. Мутацій генів гомологічної рекомбінації не виявлено.

Клінічний діагноз: мКРРПЗ, вісцеральні метастази, HRR-негативний статус.

Дані дослідження PROpel

У дослідженні III фази PROpel взяли участь 796 пацієнтів, які отримували першу лінію терапії на стадії мКРРПЗ без попереднього застосування абіратерону, на тлі поточної АДТ, із функціональним статусом 0-1 за ECOG. Рандомізація 1:1: олапариб 300 мг (Лінпарза) перорально 2 рази на добу з абіратероном 1000 мг 1 раз на добу (n = 399) проти плацебо з абіратероном (n = 397). Первинна кінцева точка — радіологічна виживаність без прогресування (рВБП) за оцінкою дослідників, ключова вторинна — ЗВ [21].

Медіана рВБП, за оцінкою дослідників, становила 24,8 проти 16,6 місяця (приріст — 8,2 місяця; BP 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,54-0,81; p < 0,0001) (рис. 1). За результатами сліпого незалежного централізованого оцінювання — 27,6 проти 16,4 місяця (приріст — 11,2 місяця; BP 0,61; 95% ДІ 0,49-0,74; p < 0,0001).

Фінальний аналіз ЗВ при зрілості даних 47,9% показав медіану 42,1 проти 34,7 місяця (BP 0,81; 95% ДІ 0,67-1,00; p = 0,0544) (рис. 2). Зниження ризику смерті на 19% зафіксовано на межі статистичної достовірності. Медіани понад 42 місяці раніше не досягали в жодному дослідженні III фази при мКРРПЗ [21, 22].

У підгрупі без мутацій HRR, до якої належав пацієнт, медіана рВБП становила 24,1 проти 19,0 місяця; через 19,4 місяця спостереження без прогресування або смерті залишилися 57,3 проти 45,4% пацієнтів (різниця 11,9%), зниження ризику прогресування або смерті — 24% (BP 0,76; 95% ДІ 0,60-0,97). Величина переваги зростала пропорційно глибині дефекту репарації: у когорті з мутаціями BRCA1/2 зниження ризику сягало 77% (BP 0,23), у когорті HRRm — 50% (BP 0,50), у загальній популяції — 34% (BP 0,66) [22].

Профіль безпеки і моніторинг

Токсичність комбінації відповідає відомим профілям кожного з препаратів. Небажані явища будь-якого ступеня зареєстровано у 97,7% пацієнтів групи комбінації проти 96,0% групи порівняння, ступеня ≥ 3 — у 55,8 проти 43,2%. Анемія будь-якого ступеня зафіксована у 49,7 проти 17,7%, ступеня ≥ 3 — у 16,1 проти 3,3% [21].

Терапію олапарибом не розпочинають, доки пацієнт не відновиться від гематологічної токсичності попереднього проти-

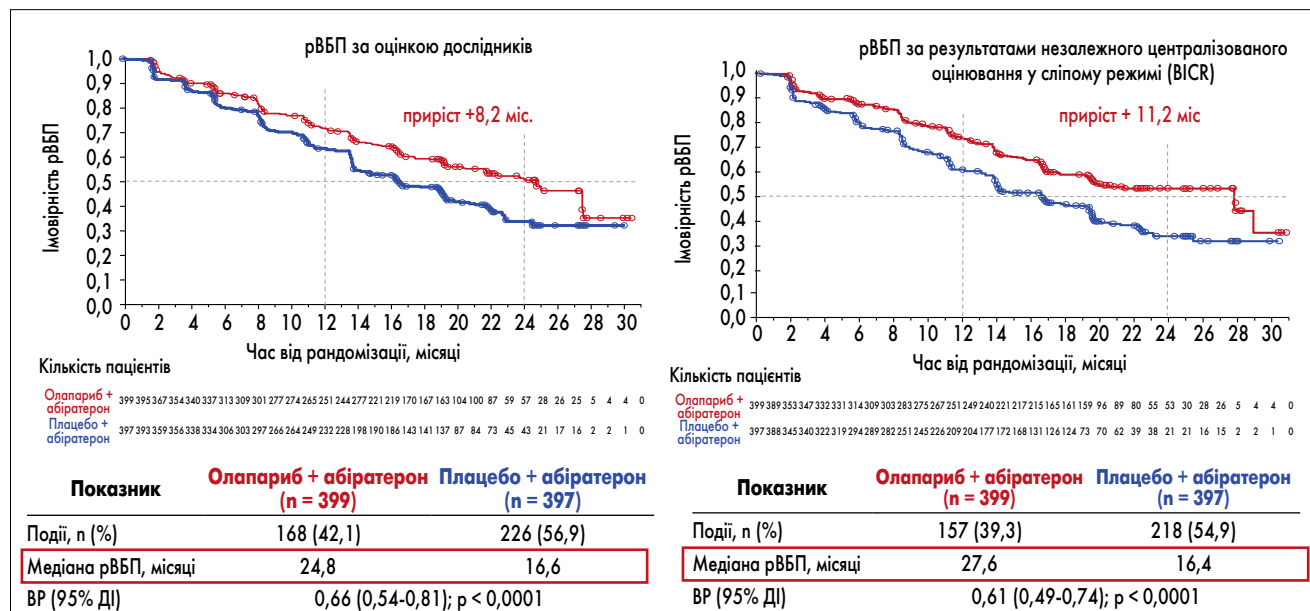


Рис. 1. Медіана рВБП за даними дослідження PROpel [21]

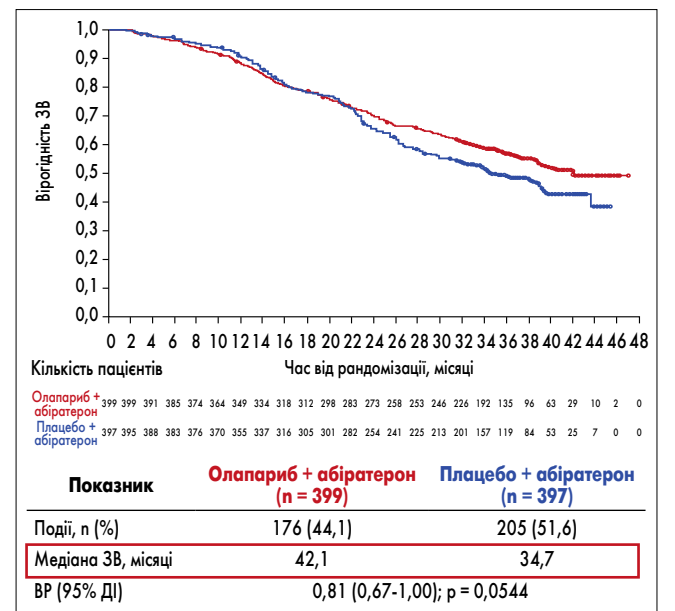


Рис. 2. Фінальний аналіз ЗВ за даними дослідження PROpel [21, 22]

пухлинного лікування до ступеня ≤ 1 за загальними критеріями термінології небажаних явищ (CTCAE). На первинному рівні та щомісяця контролюють клінічний аналіз крові, рівень сечовини й електролітів, печінкові проби; після 12 місяців – клінічний аналіз крові за потреби [23–26]. Регулярний щомісячний контроль показників крові дає змогу вчасно реагувати на небажані явища III–IV ступеня.

Місце комбінації в алгоритмі та досвід реальної практики

Комбінацію олапарибу (Лінпарза) з абіратероном застосовують у першій лінії мКРРПЗ у пацієнтів, яким клінічно не показане проведення хіміотерапії, за умови довільного статусу мутацій генів HRR. Монотерапія олапарибом, за даними PROfound, залишається опцією для хворих із мутаціями BRCA1/2, у яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату [19, 27].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 1 (продовження)

Показники перед початком терапії (квітень 2025 р.). Гемоглобін – 130 г/л, еритроцити – $4,37 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 213×10^9 /л, креатинін – 106 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації – 62 мл/хв.

Призначене лікування. Олапариб (Лінпарза) – 2 таблетки по 150 мг 2 рази на добу (добова доза – 600 мг); абіратерон – 1000 мг 1 раз на добу з преднізолоном 5 мг 2 рази на добу; гозерелін – 10,8 мг 1 раз на 3 місяці; золедроновна кислота – 4 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні, 6 інфузій. Моніторинг клінічного аналізу крові – кожні 30 днів.

Динаміка через 12 місяців терапії (лютий 2026 р.). ПСА – 55 нг/мл (початковий рівень – 189 нг/мл). МСКТ органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза – стабілізація картини захворювання. Через місяць від початку лікування показники крові не погіршилися. Функціональний статус 1 за ECOG. Тривалість терапії – понад 12 місяців.

Клінічний досвід професора С.М. Шамраєва щодо застосування комбінації олапарибу з абіратероном за останні два роки налічує п'ять анонімізованих спостережень: трьом пацієнтам (67, 72 і 68 років) після АДТ і тестування без виявлених мутацій; пацієнту 48 років із мутацією CDK12, виявленою за циркулюючою пухлинною ДНК; пацієнту 68 років, який раніше отримував АДТ з абіратероном, за наявності мутації BRCA2 в гістологічному блоці призначено олапариб у монорежимі – такий підхід дає змогу зменшити фінансову токсичність зі збереженням прийнятної профілю безпеки.

Отже, лікування мКРРПЗ потребує персоналізованого підходу з аналізом кожного окремого клінічного випадку для ухвалення оптимального рішення. Молекулярно-генетичне тестування генів HRR обов'язкове для всіх пацієнтів із мКРРПЗ, щоб оцінити предиктивні та прогностичні дані. Згідно з його результатом, хворих поділяють на тих, кому показана монотерапія інгібітором полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) олапарибом, і тих, хто отримує перевагу від комбінації. Результати дослідження PROpel демонструють користь комбінації олапарибу (Лінпарза) з абіратероном у пацієнтів незалежно від статусу мутацій у генах HRR, що разом із затвердженою інструкцією в Україні забезпечує можливість призначення цієї комбінації без попереднього визначення HRR-мутацій або за їх відсутності. Наведений клінічний випадок показав відтворюваність результатів PROpel в українській практиці, а основним резервом залишається подолання невідповідності між доказовою базою та реальним обсягом призначень, коли понад половина хворих продовжує отримувати лише андрогенну депривацію.



Кандидат медичних наук Сергій Іванович Приндюк, лікар-онколог, хірург-уролог, завідувач Центру сучасної урології лікарні ізраїльської онкології LISOD (Київ), презентував доповідь «На вершині реальних можливостей комбінованої терапії мКРРПЗ у пацієнтів із HRR-мутаціями», у якій на прикладі двох клінічних випадків показав, як виявлення патогенних мутацій генів HRR змінює маршрут пацієнта.

Ключовим пріоритетом ведення мКРРПЗ є максимальне відтермінування прогресії. Це передбачає відтермінування появи нових або прогресії наявних метастазів, зменшення потреби в паліативній променевої терапії при ураженні кісток, мінімізацію ускладнень, пов'язаних із вісцеральними метастазами, відтермінування хіміотерапії та збереження якості життя [28–30].

Кастраційно-резистентного статусу досягають приблизно 40–60% пацієнтів із РПЗ. Медіана рББП закономірно скорочується з кожною наступною лінією: 1,7–7,3 року при локалізованому раку, 32 місяці на тлі АДТ, 36–40 місяців у разі комбінації АДТ із НГП, 4,4–15,8 місяців в першій лінії мКРРПЗ і 4,8 місяців – у другій [31–40].

Молекулярне підґрунтя прогресії представлено п'ятьма сигнальними шляхами з різною частотою порушень: чутливість андрогенового рецептора (50–71%), шлях фосфоїнозитид-3-кінази (PI3K), протеїнкінази В (AKT) (49–52%), HRR (18–23%), інтеграційний ген wingless-related (WNT-шлях) (12–18%) і регулятор клітинного циклу (3–35%). Мішенню для PARP-інгібіторів є саме дефекти HRR – BRCA1, BRCA2, ATM, RAD51, FANCA, MLH1, MSH2. Інгібітори AKT є новою ланкою препаратів, а WNT-інгібітори перебувають на стадії доклінічних

досліджень [41–50]. Наведений клінічний випадок ілюструє шлях пацієнта від виявлення мутації гена шляху HRR до призначення таргетної терапії.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2. Пацієнт 66 років

Анамнез захворювання. Звернення у березні 2024 р.: базовий ПСА – 153,6 нг/мл, ацинарна аденокарцинома передміхурової залози, Глісон 8 (4+4), grade group 4, множинне метастатичне ураження кісток осового скелета, таза, ребер, груднини; T2cN1M1b, стадія IV (велике пухлинне навантаження). Онкологічний сімейний анамнез не обтяжений.

Попереднє лікування. За місцем проживання призначено дуплетну терапію – гозерелін 10,8 мг 1 раз на 3 місяці та доцетаксел 75 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні, 6 циклів.

Саме категорія пацієнтів із синхронним гормоночутливим раком із великим пухлинним навантаженням має найгірший прогноз: медіана ЗВ 43,2 місяця проти 92,4 місяця при низькому навантаженні після локального лікування, а медіана часу до кастраційної резистентності становить 12,2 проти 25,6 місяця [51]. Ретроспективний аналіз бази даних Komodo Research (10 717 пацієнтів, січень 2016-го – вересень 2023 р., середній вік – 65 років) демонструє зміну парадигми: частка моно-АДТ знизилася з 74,4% у 2017 р. до 35,6% у 2023 р., тоді як застосування триплетів зросло з 0,8 до 14,6% [52].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2 (продовження)

Об'єктивний статус. Функціональний статус 0–1 за ECOG, що відповідає критеріям включення в дослідження PROpel.

Проміжна динаміка. У серпні 2024 р. на тлі дуплету ПСА знизився до 5,16 нг/мл, тестостерон – 1,3 нмоль/л (кастраційний рівень), рентгенологічної прогресії не виявлено. Тестування гістологічного матеріалу виявилось неможливим через непридатну якість тканини, гермінальних мутацій у крові не виявлено.

Тестування генів HRR: настанови й реальна практика

Згідно з настановами NCCN (Prostate Cancer Version 5.2026), слід збирати відомості про спадкові мутації та виконувати соматичне й гермінальне тестування вже на етапі клінічно локалізованого, місцевопоширеного та метастатичного раку, при метакхронному олігометастатичному гормоночутливому раку і обов'язково у разі підтвердження кастраційної резистентності, коли рекомендовано біопсію метастатичного вогнища з подальшим соматичним тестуванням HRR, мікросателітної нестабільності та мутаційного навантаження пухлини; повторне тестування можна виконати за потреби [19]. Тобто вектор тестування зміщується з кастраційно-резистентної стадії, алгоритм для якої наведено вище, до ранніх фаз захворювання.

Частота мутацій HRR становить 10–31% для всіх стадій, 12–20% – при мГЧРПЗ і 23–33% – при мКРРПЗ [44, 53–59]. Завдяки результатам тестування отримують три групи даних: про генетичну схильність до онкологічних захворювань у родичів, прогностичну (агресивніший перебіг і гірші результати лікування) та предиктивну для планування терапії. Водночас, за даними ретроспективного крос-секційного дослідження Barata P.C. та співавт. (2024), що оцінювали 9395 пацієнтів із мКРРПЗ (середній вік – 74 роки, 2014–2022 рр.), близько 40% узагалі не були протестовані [60].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2 (продовження)

Обстеження у разі констатації кастраційної резистентності. Прогресування зафіксовано в січні 2026 р.: ПСА зріс з 0,194 нг/мл (жовтень 2025 р.) до 3,05 нг/мл (січень 2026 р.) при тестостероні 0,087 нг/мл (кастраційний рівень). На МСКТ виявлено вторинне метастатичне ураження печінки та склеротизацію вторинних кісткових вогнищ. Біопсія метастазу печінки підтвердила метастаз аденокарциноми Глісон 8 (4+4), grade group 4.

Молекулярно-генетичне тестування. Метод – NGS, панель із 24 генів. Виявлено патогенну мутацію ATM, c.7464G>A (p.Cys2488Tyr), частота алелю 53,3%; за протоколами класифікації варіантів ACMG 2020 мутація класифікована як патогенна.

Клінічний діагноз. мКРРПЗ, вісцеральні (печінкові) метастази, HRR-позитивний статус (ATM).

Доказова база комбінації при HRR-позитивному статусі

У настанові EAU 2026 р. із сильним рівнем рекомендації пацієнтам, які раніше не лікувалися через мКРРПЗ, мають мутацію в генах шляху HRR або BRCA і не отримували НГП, запропоновано комбінацію абіратерону з олапарибом за умови придатності пацієнта до обох препаратів [20].

Як показано вище, за результатами дослідження PROpel [21, 22], величина переваги комбінації зростала пропорційно глибині дефекту репарації, досягаючи максимуму в когорті з мутаціями BRCA1/2. Саме ця залежність визначає тактику в наведених спостереженнях.

Згідно з оновленими даними фази II дослідження BRCAAway (n = 61), представленими в 2026 р. на симпозиумі Американського товариства клінічної онкології (ASCO GU), медіана ЗВ становить 68 місяців для комбінації олапарибу з абіратероном проти 37 місяців у разі монотерапії олапарибом і 28 місяців у разі монотерапії абіратероном (рис. 3); 60-місячна частка ЗВ – 55, 42 і 31% відповідно [61].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2 (продовження)

Призначене лікування (березень 2026 р.). Олапариб (Лінпарза) – 2 таблетки по 150 мг 2 рази на добу (добова доза – 600 мг); абіратерон – 1000 мг 1 раз на добу з преднізолоном 5 мг

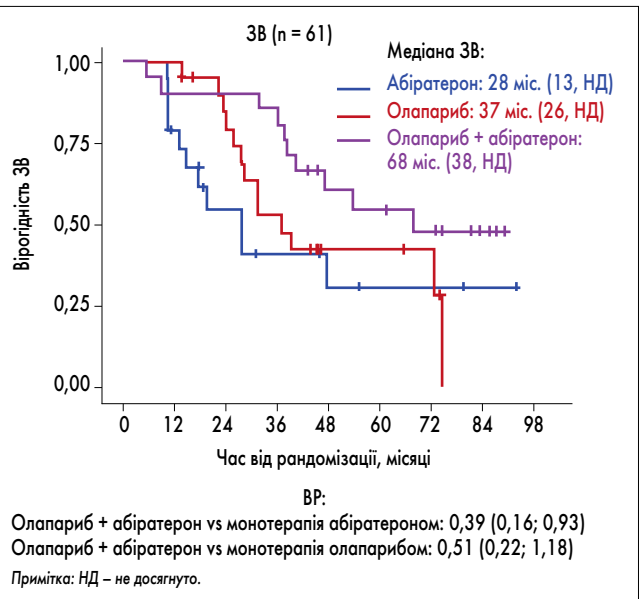


Рис. 3. Медіана ЗВ за даними дослідження BRCAAway [61]

2 рази на добу; гозерелін – 10,8 мг 1 раз на 3 місяці. Супутня терапія: деносумаб – 120 мг підшкірно 1 раз на 28 днів, кальцій – 1000 мг/добу, вітамін D3 – 1000–2000 МО/добу.

Обґрунтування вибору. Перша лінія терапії мКРРПЗ, патогенна мутація в генах шляху HRR, відсутність попереднього застосування абіратерону в гормоночутливій фазі та функціональний статус 0–1 за ECOG – характеристики, що відповідають критеріям введення в PROpel і сильній рекомендації EAU 2026 р. [20].

Динаміка. ПСА знизився до 2,4 нг/мл (06.03.2026) і 2,1 нг/мл (08.04.2026), лікування триває.

Як засвідчує наступний клінічний випадок, ниркова недостатність відтермінує старт показаної терапії та потребує корекції дози.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 3. Пацієнт 64 років

Анамнез захворювання. Звернення у жовтні 2020 р.: базовий ПСА – 1399 нг/мл, ацинарна аденокарцинома передміхурової залози, Глісон 7 (4+3), grade group 3, метастатичне ураження загальних і зовнішніх клубових лімфовузлів, заочеревинна лімфаденопатія, ураження тіл хребців C6–Th3, Th8, Th9; cT4N1M1, стадія II. Онкологічний сімейний анамнез не обтяжений.

Попереднє лікування. Терапія андрогенною блокадою (бікалутамід 50 мг + гозерелін 10,8 мг 1 раз на 3 місяці) і золедроновна кислота 4 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні; ПСА знизився з 1399 до 5,08 нг/мл. У січні 2025 р. ПСА зріс до 13,96 нг/мл, розпочато ензалутамід на тлі АДТ (січень – серпень 2025 р.), проміжний ПСА у травні 2025 р. – 6,8 нг/мл.

Обстеження у разі констатації кастраційної резистентності. Серпень 2025 р.: ПСА – 18 нг/мл, за даними МСКТ – наростання двобічної уретеропієлоектазії, помірна негативна динаміка клубової та заочеревинної лімфаденопатії, склеротизація уражених тіл хребців. Констатовано кастраційну резистентність.

Молекулярно-генетичне тестування (17.09.2025). Метод – NGS, панель із 24 генів; біоматеріал – плазма крові. Виявлено патогенну мутацію PALB2, c.3113G>A (p.W1038Ter), частота алелю – 41%.

Клінічний діагноз. мКРРПЗ, HRR-позитивний статус (PALB2), хронічна хвороба нирок із гострим пошкодженням.

Перешкода для старту терапії та її подолання. Призначенню PARP-інгібітора перешкоджало гостре пошкодження нирок: ПСА – 86,36 нг/мл при креатиніні 360 мкмоль/л (10.12.2025). 19.12.2025 накладено епіцистостому, проте верхній блок зберігався: креатинін – 155,1 мкмоль/л, ШКФ EPI – 42,8 мл/хв/1,73 м² (27.01.2026), ПСА – 204 нг/мл. МСКТ (16.01.2026) – прогресія метастатичних вогнищ, зростання ступеня склерозу в ділянках деструкції кісток, двобічний уретерогідронефроз I ст. на тлі цистостоми. У лютому 2026 р. виконано двобічну пункційну нефростомію, після чого креатинін знизився до 126 мкмоль/л (05.03.2026); ПСА без лікування зріс до 247 нг/мл (26.02.2026).

Призначене лікування (березень 2026 р.). Олапариб (Лінпарза) – 2 таблетки по 100 мг 2 рази на добу (добова доза – 400 мг); абіратерон – 1000 мг 1 раз на добу з преднізолоном 5 мг 2 рази на добу; гозерелін – 10,8 мг 1 раз на 3 місяці.

Динаміка. ПСА знизився з 247 до 195 нг/мл (05.03.2026) і 185 нг/мл (17.04.2026); креатинін – 141 мкмоль/л (17.04.2026). Лікування триває, існує перспектива повернення до стандартної дози за умови подальшої стабілізації ниркових показників.

Отже, через виявлення патогенної мутації генів HRR маршрут пацієнта змінюється навіть тоді, коли попередні етапи лікування були неоптимальними. У другому клінічному випадку тестування стало можливим лише після біопсії метастазу печінки, у третьому – потребувало рідинної біопсії, а старт терапії – попередньої деривації сечі та редукції дози відповідно до ниркової функції. Обидва випадки підтверджують, що молекулярно-генетичне тестування генів HRR слід виконувати вчасно, а комбінація олапарибу (Лінпарза) з абіратероном залишається дієвою опцією першої лінії мКРРПЗ за наявності HRR-мутацій. Персоналізована терапія з використанням таргетних препаратів поширюється не лише на кастраційно-резистентну, а й на гормоночутливу стадію захворювання.

Література – в редакції

Підготувала Олена Речмедіна

①

3

Хірургічне лікування дифузних гліом дорослого типу: сучасна стратегія, роль картування мозку та молекулярної класифікації

На конференції RadOnc.UA 2.0 «Сучасні досягнення радіаційної онкології», що відбулася 5-7 червня 2026 р. у Києві, із доповіддю про нові підходи до лікування дифузних гліом дорослого типу виступив Генрі Марш – британський нейрохірург, що один із перших у Європі систематично впроваджує операції на головному мозку в стані неспання пацієнта, автор мемуарів «Історії про життя, смерть і нейрохірургію» (Do No Harm. Stories of Life, Death and Brain Surgery). Він розглянув роль хірургічної резекції, значення молекулярно-генетичної класифікації та місце інтраопераційного функціонального картування мозку у виборі тактики лікування.

Переосмислення підходів до лікування гліом

ВООЗ більше не використовує термін «гліоми низького ступеня злоякісності», що тривалий час визначав цю групу пухлин. Згідно з актуальною класифікацією, його змінено поняттям «дифузні гліоми дорослого типу», що відображає перехід від суто гістологічного до молекулярно-генетичного принципу діагностики і суттєво впливає на оцінювання прогнозу і вибір тактики лікування.

Ще кілька десятиліть тому гліоми без ознак злоякісної трансформації зазвичай не оперували, а спостерігали за ними до прогресування. Аргументували це тим, що злоякісна трансформація через кілька місяців чи років все одно відбувалася, і саме тоді призначали активне лікування. Зміна підходу відбувалася поступово, залежно від накопичення доказових даних і доступності магнітно-резонансної томографії (МРТ). Через широке впровадження МРТ 20-30 років тому з'явилася нова когорта хворих – пацієнти із випадково виявленими гліомами, які на момент діагностики не мали жодного неврологічного дефіциту, крім епілептичних нападів. Саме це стало одним із поштовхів до ширшого застосування активних хірургічних підходів.

Молекулярна класифікація: три прогностичні категорії

Згідно із сучасною класифікацією, є три молекулярно-генетичні підтипи дифузних гліом дорослого типу, кожен із яких має власний прогноз і потребує індивідуалізованого підходу до лікування.

Астроцитоми II-III ступеня з мутацією IDH

Наявність мутації IDH1/IDH2 асоційована з кращим прогнозом, оскільки ці пухлини чутливіші до онкологічного лікування. Тривалість виживаності у цій групі суттєво вища, ніж у разі IDH дикого типу.

Олігодендрогліоми II-III ступеня з мутацією IDH та коделецією 1p/19

Це найбільш сприятливий для лікування підтип: деякі пацієнти живуть 30-35 років після встановлення діагнозу. Щодо цієї групи є підстави відкладати призначення радіотерапії: через 10 і більше років після опромінення у частини хворих розвиваються значні когнітивні порушення, яких за умови сприятливого молекулярного профілю та після радикальної резекції можна уникнути щонайменше на тривалий час.

Астроцитоми IDH дикого типу

Поведінка цих пухлин варіабельна, проте переважно несприятлива: більшість із них є агресивними новоутвореннями з коротким прогнозом виживаності. Саме для цієї підгрупи найвагомішим є аргумент на користь максимальної повної хірургічної резекції.

Роль хірургії: доказова база та її межі

Жодного рандомізованого контрольованого дослідження, де б порівнювали хірургічне лікування з його відсутністю при дифузних гліомах, не було проведено, і навряд чи це станеться. Серед причин – гетерогенність пухлин, недостовірність досліджень контрольних груп пацієнтів без лікування з огляду на вже наявні непрямі дані. Для усіх опублікованих серій існує ризик систематичної похибки відбору, і до їхньої інтерпретації слід ставитися критично.

Попри ці обмеження накопичені популяційні та серійні дані переконують у необхідності активної хірургічної тактики. У Норвегії було проведено популяційний аналіз, що охопив все населення країни – 4-5 мільйонів осіб, для порівняння результативності двох принципово різних підходів: стратегії ранньої агресивної резекції і традиційного підходу – біопсії та спостереження з відстроченим призначенням променевої терапії. Згідно з результатами аналізу кривих виживаності за методом Каплана – Меєра, виявлено чітку різницю на користь агресивної хірургічної стратегії.

Серійні дані, які отримав Мітчел Бергер з Університету Сан-Франциско, підтверджують цю закономірність: що

більший обсяг резекції пухлини, то довша виживаність пацієнта незалежно від того, чи отримує він додатково радіотерапію. Хоча ці дані слід оцінювати з певним скептицизмом щодо повноти звітування про ускладнення, проте йдеться про стабільну загальну тенденцію в різних серіях.

Інтраопераційне картування мозку: принцип і доказова база

Функціональне картування мозку під час операції є ключовим інструментом, що дає змогу поєднати максимальний обсяг резекції зі збереженням неврологічних функцій. В основі методу – операція з пробудженням пацієнта: хворому вводять пропофол і реміфентаніл, на початку втручання він перебуває у медикаментозному сні, після чого його пробуджують для функціонального моніторингу, а наприкінці знову переводять у седацию.

Картування моторних зон можна здійснювати під час сну пацієнта за допомогою стрипових і глибинних електродів із реєстрацією даних. Картування мовленнєвих зон потребує активної участі хворого: у класичному варіанті застосовують стимулятор Оджемана (Ojemann stimulator) у поєднанні з мовленнєвим тестуванням під керівництвом логопеда.

Практичною альтернативою є підтримка безперервного мовлення пацієнта під час резекції. Затинання, парафазії або дизартрія слугують сигналом, що слід дочекатися відновлення нормального мовлення. Рішення про момент зупинки хірургічного втручання є клінічно складним і потребує значного операційного досвіду.

Доказову цінність методу підтверджують сучасні дані: інтраопераційне функціональне картування дає змогу збільшити обсяг резекції пухлини за умови одночасного зниження ризику грубого неврологічного дефіциту. Що менша пухлина і безпечніша її локалізація, то вища ймовірність тотального видалення без ускладнень. У функціонально значущих зонах застосування картування розширює межі безпечної резекції там, де без нього хірург змушений припиняти її значно раніше.

Інтраопераційна молекулярна діагностика

У провідних нейрохірургічних центрах впроваджують системи для інтраопераційного молекулярного тестування зразка пухлини, завдяки яким безпосередньо під час операції можна визначити наявність мутації IDH та коделеції 1p/19q і скорегувати обсяг резекції до її завершення. У разі IDH дикого типу ця інформація є додатковим аргументом на користь максимально повного видалення. Вартість такого обладнання становить близько 100 000 доларів США, що наразі позначається на його доступності.

Супратотальна резекція: дискусійне питання

Супратотальна резекція передбачає видалення не лише пухлини, а й частини функціонально інтактної мозкової тканини по її периметру. Прихильники цього підходу стверджують, що це суттєво покращує довгостроковий прогноз.

Це дискусійна позиція: є дані, що навіть за умови збереження моторних шляхів у таких пацієнтів розвиваються значні когнітивні порушення.

З огляду на це супратотальну резекцію можна розглядати лише у певних випадках – у разі невеликих пухлин у відносно безпечних зонах. Вона не підходить для рутинного застосування при глибоких фронтальних або інсулярних локалізаціях.

Тактика відтермінованого онкологічного лікування

Не всі пацієнти з дифузними гліомами потребують негайної радіаційної або медикаментозної онкологічної терапії після хірургічного втручання. Тактика активного спостереження обґрунтована для молодих хворих за умови значної або тотальної резекції та сприятливого молекулярного профілю – насамперед для олігодендрогліом із коделецією



Г. Марш

1p/19q та мутацією IDH. Відтермінування радіотерапії дає змогу відкласти розвиток когнітивних побічних ефектів опромінення, що виникають у пізній перспективі.

Після завершення резекції МРТ-контроль відіграє ключову роль: чистота країв за даними нейровізуалізації є підставою для вибору між повторним хірургічним втручанням і перенесенням початку онкологічного лікування на пізніший термін.

Про важливість мультидисциплінарної команди і психологічної підтримки пацієнтів

Якісне лікування гліом здатна забезпечити мультидисциплінарна нейроонкологічна команда, тобто нейрохірурги та радіаційні онкологи мають спільно планувати кожен клінічний випадок. Саме така модель реалізована у більшості провідних медичних центрів Європи та Латинської Америки.

Пацієнти з дифузними гліомами сприятливого молекулярного профілю можуть жити десятиліттями, і весь цей час потерпають від значного тривожного навантаження, пов'язаного з онкологічним діагнозом. Тож надання психологічної підтримки є обов'язковим складником ведення таких хворих, а не факультативною послугою. Якість життя значною мірою залежить не лише від ефективності проти-пухлинного лікування, а й психологічного супроводу.

Під час ухвалення клінічних рішень у нейроонкології лікар має не нав'язувати тактику лікування, а вести діалог із пацієнтом, спираючись на об'єктивні дані.

Протилежним показовим прикладом, поширеним у вітчизняній нейрохірургії, є практика видалення невеликих безсимптомних менингіом без жодних показань до операції – і ця ситуація потребує уваги.

Висновки

Хірургія відіграє центральну роль у лікуванні дифузних астроцитом та олігодендрогліом II-III ступеня, а максимізація обсягу резекції за умови мінімальних функціональних втрат є пріоритетним завданням. Ступінь резекції корелює з тривалістю виживаності – це підтверджено популяційними і серійними даними попри відсутність рандомізованих досліджень.

Молекулярна класифікація – визначення статусу IDH та коделеції 1p/19q – є неодмінною умовою для індивідуалізованого планування лікування. Якщо повноцінна резекція неможлива, мінімальним стандартом є біопсія з молекулярним аналізом. Під час операцій у функціонально значущих зонах необхідне інтраопераційне функціональне картування, що потребує значного хірургічного досвіду.

У разі сприятливого молекулярного профілю та після адекватної резекції виправдана тактика відтермінованої радіотерапії. Ведення таких хворих неможливе без урахування їхнього когнітивного та психологічного стану під час планування хірургічного втручання і тривалого подальшого спостереження.

Лікування продовжує життя. Якість цього життя залежить від мінімізації хірургічних ускладнень, зменшення побічних ефектів терапії і від емпатії лікаря.

Підготував Максим Голуб

Множинна мієлома: від стратифікації ризику до подолання рефрактерності

У межах XV науково-практичної конференції «Діагностика та лікування гематологічних захворювань», організованої ГО «Товариство гематологів України», що відбулася 22-23 травня 2026 р., провідні українські фахівці галузі обговорили сучасні підходи до діагностики й лікування широкого спектра гематологічних захворювань – від гострих лейкозів і мієлопроліферативних неоплазій до хронічного лімфолейкозу, лімфоми Ходжкіна та рідкісних захворювань крові. Окремий блок програми було присвячено множинній мієломі (ММ) – сучасній стратегії стратифікації ризику, вибору терапії першої лінії та підходам до лікування рецидивного/рефрактерного захворювання з урахуванням цитогенетичного профілю пацієнта і статусу рефрактерності до попередньої терапії.



Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, керівник Центру гематології і трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія»

Державного управління справами (Київ), представив доповідь про визначення стратегії лікування ММ – стратифікацію ризику за шкалою R2-ISS (Second Revision of the International Staging System) та вибір терапії першої лінії.

ММ залишається невиліковним захворюванням, однак суттєве розширення арсеналу терапевтичних опцій упродовж останніх років дає змогу значно подовжити виживаність пацієнтів і підвищити якість їхнього життя. Вибір оптимальної стратегії першої лінії потребує точної стратифікації ризику.

Щоб проілюструвати практичний підхід до діагностики та стратифікації ризику, доповідач представив клінічний випадок первинного пацієнта з ММ групи високого цитогенетичного ризику.

Клінічний випадок. Чоловік, 51 рік.

Діагноз: ММ IgG Lambda (імунофенотипування кісткового мозку 17.12.2025), CRAB-1 (літичні ураження кісток), ISS – II стадія.

Критерії CRAB:

- [C], гіперкальціємія – НІ;
- [R], ниркова недостатність – НІ;
- [A], анемія – НІ;
- [B], літичні ураження кісток – ТАК.

Лабораторні показники: β_2 -мікроглобулін – 4,5 мг/л, альбумін – 36 г/л, рівень лактат-дегідрогенази (ЛДГ) підвищений.

Цитогенетика: del(17p) та t(4;14) у 11% мононуклеарів кісткового мозку.

Група ризику за R2-ISS: високий ризик (загальна сума балів – 4): ISS II +1, del(17p) +1, t(4;14) +1, підвищений рівень ЛДГ +1.

Для стратифікації ризику рекомендовано використовувати шкалу R2-ISS, яка є доступною і зручною в умовах України, оскільки не потребує складної молекулярної діагностики – достатньо флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). Бальна система враховує стадію ISS, рівень ЛДГ, наявність del(17p), t(4;14) та ампліфікацію 1q. У наведеному випадку пацієнт набрав 4 бали (ISS II, del(17p), t(4;14), підвищений рівень ЛДГ – по одному балу), що відповідає групі високого ризику (3-5 балів за R2-ISS).

Визначення групи ризику безпосередньо впливає на вибір індукційної терапії. Згідно з актуальними рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 5.2026), для кандидатів на трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) пріоритетними є квадриплетні схеми – даратумумаб/леналідомід/бортезоміб/дексаметазон та ізатуксимаб/бортезоміб/леналідомід/дексаметазон (обидві – категорія I) (NCCN, 2026). Серед інших рекомендованих режимів – бортезоміб/леналідомід/дексаметазон (VRd), карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон

(KRd), а також квадриплетні комбінації з даратумумабом або ізатуксимабом на основі карфілзомібу (NCCN, 2026).

Як продемонстрували результати метааналізу B.A. Costa et al. (2024), у пацієнтів із вперше діагностованою ММ та високим цитогенетичним ризиком схема KRd асоціювалася зі статистично значущим покращенням виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з VRd: коефіцієнт ризику (KP) 0,70; 95% довірчий інтервал 0,50-0,97 (Costa B.A., 2024).

Рандомізоване дослідження III фази COBRA (ASH 2025) підтвердило перевагу KRd над VRd за частотою повної відповіді (71% проти 53%) та відсутністю мінімальної залишкової хвороби (MRD-негативністю; 31% проти 18%) (Dytfeld D., 2025). Ці дані обґрунтовують доцільність надання переваги карфілзомібу перед бортезомібом у пацієнтів із високим ризиком.

Дані досліджень GRIFFIN і PERSEUS свідчать, що додавання даратумумабу до VRd підвищує частоту глибоких відповідей і статус MRD-негативності (Voorhees P.M., 2020; Sonneveld P., 2024). Проте довгострокові результати GRIFFIN (2023) демонструють, що у пацієнтів із двома і більше цитогенетичними аномаліями несприятливого ризику (2+ HRCa) медіана ВБП у разі застосування квадриплету Dara-VRd становила лише 36 місяців – зіставно із триплетом VRd (Voorhees P.M., 2023). Це вказує на те, що у разі ультрависокого ризику стандартний даратумумаб-вмісний квадриплет не вирішує проблеми і для таких пацієнтів необхідні більш інтенсивні підходи, зокрема в межах досліджень OPTIMUM, GMMG-CONCEPT та IFM2018-04, які передбачають комбінацію анти-CD38 моноклонального антитіла з карфілзомібом, ТГСК і тривалою консолидацією (Kaiser M.F., 2023; Leyrolld L.B., 2024; Touzeau C., 2023).

Щодо ролі ТГСК: дослідження IFM 2009 та DETERMINATION (фаза III) однозначно підтвердили перевагу трансплантації над лише медикаментозною терапією за ВБП (Roussel M., 2020; Richardson P.G., 2022). У DETERMINATION медіана ВБП становила 67,5 місяця при VRd + ТГСК проти 46,2 місяця при лише VRd (KP 1,53; $p < 0,001$) (Richardson P.G., 2022). Загальна виживаність (ЗВ) у двох групах статистично не відрізнялась, проте в українських умовах, де доступ до новітніх препаратів для лікування рецидиву обмежений, відмова від ТГСК із великою вірогідністю погіршить загальний прогноз. ТанDEMну аутоТГСК можна запропонувати пацієнтам, які не досягли повної відповіді після першої трансплантації, – результати великого реєстрового аналізу N. Grieb et al. (2025) підтвердили перевагу тандему за ЗВ саме в цій підгрупі (Grieb N., 2025).

Підтримувальна терапія – критично важливий складник лікування, особливо у разі високого ризику. Леналідомід залишається стандартом підтримки (NCCN, 2026), проте для пацієнтів із 2+ HRCa монотерапія леналідомідом є недостатньою (Papouroulou A., 2023; Pawlyn C., 2022).

Дослідження FORTE продемонструвало: подвійна підтримка карфілзоміб/леналідомід достовірно подовжує ВБП порівняно з монотерапією леналідомідом у разі не лише стандартного, а й високого ризику

(KP 0,60; $p = 0,04$ для групи високого ризику) (Gay F., 2025).

Згідно з результатами дослідження AURIGA, підтримка даратумумаб/леналідомід після ТГСК підвищує частоту статусу MRD-негативності через 12 місяців до 50,5% проти 18,8% при монотерапії леналідомідом (відношення шансів 4,51; $p < 0,0001$) та покращує ВБП (KP 0,53; $p = 0,036$) (Badros A.Z., 2024). У групі високого ризику обґрунтованими є обидві опції подвійної підтримки: карфілзоміб/леналідомід і даратумумаб/леналідомід.



Володимир Любович Матлан, кандидат медичних наук, доцент Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, лікар-гематолог ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (Львів).

Його доповідь була присвячена рецидивній/рефрактерній ММ: спікер детально розглянув підходи до вибору тактики лікування залежно від варіанта рефрактерності до попередньої терапії.

ММ – друга за частотою гематологічна пухлина, на її частку припадає близько 1% усіх злоякісних новоутворень та приблизно 2% смертей від них. Середній вік хворих становить близько 70 років, більше ніж половина нині живе понад п'ять років (Slegel R.L., 2023).

За останні десятиліття 5-річна виживаність з моменту встановлення діагнозу зросла з 27% до 56% завдяки новітнім препаратам першої лінії терапії, ТГСК та вдосконаленню супутньої терапії. Подальше зростання ЗВ асоціюється передусім із CAR-T-клітинною терапією і біспецифічними моноклональними антитілами (Martin T., 2023).

Розмежування рецидивної, рецидивної/рефрактерної та первинно рефрактерної мієломи відбувається за критеріями Міжнародної робочої групи з вивчення мієломи (IMWG) та її визначенням прогресії цього захворювання – зростання на 25% і більше від початкового рівня за М-градієнтом, співвідношенням вільних легких ланцюгів, кількістю плазмочитів кісткового мозку чи появою нових уражень (Nooka A.K., 2015; Rajkumar S.V., 2011; Kumar S., 2016).

З кожною наступною лінією терапії частка пацієнтів знижується: другої лінії досягає 61%, третьої – 38%, четвертої – 15%, п'ятої – лише 1%. Тобто на кожній лінії кількість хворих менша на 15-35% (Yon K., 2016; Fonseca R., 2020).

Особливу проблему становить потрійна рефрактерність – одночасна рефрактерність до інгібіторів протеасоми, імуномодуляторів та анти-CD38 антитіл, що розвивається у більшості хворих уже після другої-третьої лінії лікування (Moreau P., 2023). За даними аналізу 249 хворих (14% когорт з 1773 пацієнтів за 2013-2018 рр.), медіана ВБП після визначення такого статусу становила лише 4 місяці, ЗВ – 1 рік, а у близько 70% хворих виявлялися додаткові хромосомні аномалії (Zanwar S., 2022).

За даними метааналізу 44 досліджень (8114 хворих), статус MRD-негативності асоціюється з кращою ВБП незалежно від категорії пацієнтів – первинних, кандидатів чи не кандидатів на трансплантацію, а також хворих із рецидивною/рефрактерною мієломою (Munshi N.C., 2019).

Вибір терапії у разі рецидиву визначають згідно з особливостями захворювання (характер рецидиву, цитогенетичний ризик, пухлинне навантаження), попередньою терапією (варіант рефрактерності, побічні ефекти, тривалість відповіді, придатність до автотрансплантації) і характеристиками пацієнта (вік, супутня патологія, преференції, соціальні фактори) (Mikhael J., 2020).

Згідно з рекомендаціями IMWG щодо першого рецидиву, вибір схеми залежить насамперед від наявності рефрактерності до леналідоміду. У нерелактерних пацієнтів перевагу мають комбінації на основі даратумумабу або карфілзомібу з леналідомідом і дексаметазоном; у рефрактерних – схеми з помалідомідом або карфілзомібом у поєднанні з даратумумабом (Moreau P., 2021).

Триплетні комбінації демонструють переваги над дуплетами. Карфілзоміб із дексаметазоном подовжує медіану ВБП до 18,7 місяця проти 9,4 місяця для бортезомібу з дексаметазоном (ENDEAVOR, Dimopoulos M.A., 2015); карфілзоміб із леналідомідом і дексаметазоном – до 26,3 місяця проти 17,6 місяця для леналідоміду з дексаметазоном (ASPIRE, Stewart A.K., 2015). У рефрактерних до леналідоміду хворих помалідомід із бортезомібом і дексаметазоном подовжує показник ВБП до 11,2 місяця проти 7,1 місяця (OPTIMISM, Richardson P.G., 2019), загальна частота відповіді – 82,2% проти 50% (Richardson P.G., 2019).

Терапію раннього рецидиву доцільно розпочинати найефективнішими доступними опціями якомога раніше, без продовження препаратів підтримувальної терапії (насамперед леналідоміду), з перевагою потрійних комбінацій зі зміною й імуномодулятора, й інгібітора протеасоми (Mikhael J., 2021).

У разі другого та наступних рецидивів, а також у хворих із потрійною рефрактерністю дедалі ширше застосовують анти-BCMA та анти-GPRC5D препарати – біспецифічні антитіла, CAR-T-терапію та кон'юговані антитіла (белантамаб мафодотин) (Moreau P., 2021; Huff C.F., 2025). У дослідженні DREAMM-8 белантамаб мафодотин із помалідомідом і дексаметазоном перевершив помалідомід із бортезомібом і дексаметазоном за ВБП (не досягнута проти 12,7 місяця) (Dimopoulos M.A., 2024).

Отже, основу стратегії лікування ММ сьогодні становить послідовна персоналізація: від точної стратифікації ризику за R2-ISS під час вибору терапії першої лінії до гнучкої тактики у разі рецидиву залежно від статусу рефрактерності до леналідоміду та попередньо застосованих препаратів. У пацієнтів із рецидивною/рефрактерною ММ, зокрема з високим цитогенетичним ризиком, обґрунтованим є застосування карфілзомібу у комбінаціях із дексаметазоном, леналідомідом або даратумумабом. У лікуванні хворих, рефрактерних до леналідоміду, ключову роль відіграє помалідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном. Визначення групи ризику та типу рефрактерності – засада обґрунтованого вибору терапії на кожному етапі лікування ММ.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Список літератури – у редакції.

Ця інформація публікується за сприяння ТОВ «Др. Реддіс Лабораторіз».

COR-05.07.2026-ONCO-9.4

День донора: у «Medical Plaza Буча» разом із «ДонорUA» зібрали майже 20 літрів крові

Медики навчилися пересаджувати органи, блискуче проводити роботизовані операції, досягати неймовірних результатів завдяки методикам лікування безпліддя. Але існує ресурс, який навіть найпередовіші технології досі не здатні створити. Це кров. Саме тому сучасна медицина не здатна працювати без донорства.



За даними «ДонорUA», в Україні вчасно отримує донорську кров лише третина пацієнтів. До повномасштабної війни кількість регулярних донорів була майже втричі меншою за необхідну. Сьогодні навантаження на систему забезпечення потреб донорською кров'ю лише зросло: її потребують військові, цивільні після травм, пацієнти з онкологією та після складних операцій, породіллі.

Саме тому День донора, який відбувся у «Medical Plaza Буча» за сприяння «ДонорUA», не варто сприймати як звичайну корпоративну соціальну ініціативу.

Завдяки цьому заходу до донорства долучилися **43 людини**, що здали по **450 мл крові**.

Разом це **19 л 350 мл**. Незабаром після лабораторного оброблення цю кров розділять на компоненти та передадуть тим, хто потребує її найбільше.



для яких вона стає вирішальною після складних операцій, важких пологів, травм, під час лікування онкологічних захворювань. Ми закликаємо суспільство бути відповідальним, тому й самі маємо першими показувати приклад. Для мене донорство — це не героїзм, а нормальна людська позиція. Бо якщо ти можеш допомогти, значить варто це зробити», — вважає **Євгеній Михайлюк**.

Символічно, що цього дня у залі важко було зрозуміти, хто лікар, а хто пацієнт. Усі були донорами. І саме в цьому, мабуть, головна сила донорського руху, для якого не має значення професія, посада чи статус. Усі рівні перед потребою допомогти іншій людині.

У Medical Plaza переконані, що медицина починається не з операційної, а з культури взаємної підтримки, відповідальності, бажання зарадити біді.

Згуртоване суспільство народжується не тоді, коли всі говорять про допомогу, а коли її пропонують.

За статистикою, одна донорська кров розділяється на компоненти може допомогти одразу кільком пацієнтам. Це означає, що 43 людини, які цього дня стали донорами, потенційно подарували шанс на життя понад сотні іншим.



І, можливо, навіть не цифра 19 л 350 мл крові важлива, а рішення кожного, хто сів у донорське крісло, допомогти тим, кого ніколи не побачить.

Факти:

- 43 донори;
- 450 мл крові від кожного учасника;
- 19 л 350 мл донорської крові за один день.

До донорства долучилися співробітники клініки «Medical Plaza Буча» разом із її керівником **Євгенієм Михайлюком** та мешканці громади.

Йдеться про майбутні операції, пацієнтів онкологічних відділень і після важких травм, жінок, життя яких під час пологів може залежати від кількох пакетів еритроцитарної маси. А також про поранених військових.

Кожен пакет донорської крові стане не просто медичним препаратом, а шансом на життя.

Особливість проведення Дня донора полягала ще у тому, що до нього долучилися не лише мешканці Київщини.

Кров здавали й медики. Серед них — керівник «Medical Plaza Буча», акушер-гінеколог і сімейний лікар **Євгеній Васильович Михайлюк.**

«Коли працюєш лікарем, вже не сприймаєш донорську кров як щось абстрактне. Ти бачиш конкретних людей,



Лімфедема як ускладнення онкогінекологічного та урологічного лікування

На початку цього року відбулася науково-практична конференція UroGyn SYNERGY 2026, присвячена реконструктивним рішенням в урології та гінекології. Її організатором стала платформа HealthHUB. У межах сесії «Клінічні дилеми урогінекології: анатомія спільних рішень» Дмитро Сергійович Бухтєєв, реконструктивно-пластичний хірург, онколог, мамолог, керівник онкологічного напрямку URM на базі VERUM expert clinic, розглянув сучасні стратегії лікування лімфедери.



Д.С. Бухтєєв

Серед ускладнень онкологічного лікування лімфедема залишається однією з найменш досліджених проблем. Із нею мають справу лікарі, які працюють з онкологічними пацієнтами: набряк уражає верхні та нижні кінцівки, а в онкогінекологічних випадках — і ділянку промежини. Чарівної пігулки для її вирішення не існує, проте розуміння механізмів захворювання й діагностичні можливості за останні роки суттєво змінилися.

Масштаб проблеми підтверджують дані Всесвітньої організації охорони здоров'я: у світі з лімфедемою живуть до 250 мільйонів людей, близько 10 мільйонів — у США. Це більше, ніж пацієнтів із ВІЛ, хворобою Паркінсона, розсіяним склерозом і м'язовою дистрофією разом узятих. У 30% жінок, які пройшли лікування раку молочної залози, виникають лімфедери.

Первинна та вторинна лімфедема

Розрізняють два основних види лімфедери. Первинна є вродженою і зазвичай пов'язана з генетичними розладами; на цю форму припадає 10-25% випадків лімфедери. Симптоми з'являються рано, найчастіше до 35 років, іноді в пубертатному періоді або під час вагітності (65-80%); пізня форма в старшому віці становить лише 10% випадків. У 90% первинна лімфедема уражає нижні кінцівки, в її основі лежить порушення роботи клапанного апарату та генезу лімфатичних судин, через що лімфа не може адекватно дренажуватися.

Вторинна лімфедема виникає внаслідок онкологічного лікування, інших операцій із залученням лімфатичних вузлів і проток, травм, важких інфекційних хвороб та адинамії. Травматичний чинник особливо актуальний для України: багато військових, а також цивільних отримують поранення, що призводять до подібних ускладнень. За частотою виникнення вторинна лімфедема помітно переважає — один випадок на тисячу, тоді як поширеність первинної становить один випадок на сто тисяч.

Онкологія як основний чинник виникнення лімфедери

Провідною причиною вторинної лімфедери є онкологічне лікування, і не лише рак молочної залози. Ризик зумовлений будь-яким втручанням із видаленням лімфатичних вузлів, коли механічно травмуються лімфатичні протоки. Значно підвищує ймовірність лімфедери променева терапія, яку застосовують при багатьох нозологіях. Хіміотерапія впливає меншою мірою, проте також створює ризик.

Завдяки розвиткові онкології пацієнти після лікування живуть довше: п'ятирічна виживаність для всіх локалізацій зросла з 49% у 1975-1977 рр. до 70% у 2015-2021 рр. Сучасна діагностика дає змогу виявляти пухлини на ранніх стадіях, і забезпечення якості життя стає справою першорядної ваги для усіх спеціалістів, що контактують із пацієнтом, — онкологів, гінекологів, сімейних лікарів, судинних хірургів. Наразі чіткого маршруту для пацієнта з лімфедемою не існує, а рекомендації нерідко обмежуються бинтуванням. Між тим результат корекції прямо залежить від стадії лімфедери, тож виявляти ускладнення потрібно якомога раніше. Уявлення, що лімфедему лікують лише на пізніх стадіях, помилкове. Потрібна також диференційна діагностика судинних проблем та лімфедери, які частково пов'язані, але потребують іншого підходу.

Механізм розвитку лімфедери

Лімфедема — це хронічний набряк тканин, що виникає через порушення роботи лімфатичної системи, не здатної належно відводити багату на білок рідину. Лімфа накопичується в інтерстиціальному просторі, найчастіше в кінцівках. У нормі лімфатична система регулює інтерстиціальну рідину, підтримує метаболізм клітин, виводить залишкові речовини

та надлишкові хімічні компоненти, зокрема медіатори запалення, забезпечує циркуляцію лімфоцитів і міграцію тканинних макрофагів.

Після травми чи опромінення баланс порушується: вироблення рідини залишається незмінним, а її евакуація зменшується, і через цей дисбаланс рідина накопичується в тканинах. Розрізняють поверхневу та глибоку лімфатичні мережі, пов'язані між собою колекторами, а також лімфатичні вузли. Під час біопсії сторожових лімфатичних вузлів забирають лише невелику їхню частину, і лімфа переорієнтовується на глибоку систему. У разі повної лімфодисекції руйнується вся система, виникає блок, і лімфа ретроградно накопичується в тканинах. Саме тому втручання в анатомію лімфатичних судин потрібно мінімізувати.

Рак молочної залози та інші локалізації

Рак молочної залози посідає перше місце серед чинників лімфедери. За даними міжнародного дослідження (n = 816), з ним пов'язані 77,6% випадків вторинної лімфедери; суттєво впливає й онкогінекологічна патологія — ендометріальний рак (9,4%), рак шийки матки (5,1%) і рак яєчників (3,6%). Під час онкологічних операцій хірург переважно втручається в анатомію лімфатичних вузлів, а пацієнти отримують променеву та хіміотерапію, тож ризик існує майже для всіх.

За можливості слід дотримуватися тактики деескалації. Однак у занедбаних випадках значних втручань неможливо уникнути, і вони потребують реконструкції з переміщенням клаптів. Наприклад, у пацієток із раком молочної залози після біопсії лімфатичного вузла ризик лімфедери становить близько 5%, тоді як після лімфодисекції — майже 40%. Ці цифри підтверджують результати клінічних досліджень: біопсія сторожового вузла знижує ризик на 65% порівняно з лімфодисекцією (RR = 0,35; 95% ДІ 0,20-0,60), а п'ятирічна кумулятивна частота лімфедери сягає 42%, причому у 80% випадків вона виникає протягом двох років і у 89% — протягом трьох років.

Стадіювання та діагностика

Для стадіювання лімфедери застосовують класифікацію Міжнародного товариства лімфології (консенсус 2020 р.), що виділяє чотири стадії — нульову, першу, другу й третю; використовують також стадіювання за ICG-лімфографією зі шкалою 0-5. У нормі після введення контрастної речовини візуалізуються лінійні лімфатичні протоки. Поява дифузного забарвлення кінцівки свідчить про накопичення лімфи в шкірі та підшкірній жировій клітковині, чого в нормі не має бути. Ці діагностичні тести суттєво допомагають визначити стадію лімфедери, що безпосередньо впливає на тактику лікування.

В Україні стала можливою МРТ-лімфографія — результат спільної роботи з радіологами над алгоритмом проведення діагностики на спеціальному обладнанні. Метод ґрунтується на семиступеневій класифікації MRL-стадіювання та оцінює дермальний зворотний потік.

Етапи структурних змін лімфатичної системи: нормальна протока, екстазія, контракція та склероз (стадії 0, I, II, III). Після операції чи променевої терапії лімфовідтік порушується: спершу протока розширюється, її стінка тоншає; згодом просвіт замищується фіброзною тканиною й майже зникає; у термінальній стадії настає повний склероз із втратою здатності проводити лімфу. З огляду на це визначають, чи підходить пацієнтові хірургічна корекція.

Сучасні стратегії лікування

До консервативних методів належить лімфодренажний масаж, компресійна терапія та фізичні вправи, які призначає

лікар-реабітолог, а також дієтичні рекомендації. Контроль ваги суттєво впливає на перебіг захворювання. Чарівної пігулки від нього не існує, пацієнт із лімфедемою залишається таким назавжди. Це тривалий процес, що потребує мультидисциплінарного підходу на етапах діагностики, лікування, спостереження і контролю рецидивів із залученням лікарів, реабітологів і молодшого медичного персоналу.

Медикаментозне лікування має симптоматичний характер і не є самостійним — воно доповнює компресію, мануальні техніки, догляд за шкірою та хірургію. Діосмін (**Флебодія 600**) покращує мікроциркуляцію, зменшує набряк і відчуття тяжкості, його застосовують як симптоматичну підтримку, особливо корисну у разі поєднання лімфедери з хронічною венозною недостатністю. За потреби використовують нестероїдні протизапальні препарати, а за умови приєднання інфекції — антибіотикотерапію.

Високоочищений діосмін **Флебодія 600** показаний при комплексному лікуванні функціональних станів із підвищеною проникністю капілярів, симптомів венозної та лімфатичної недостатності (відчуття тяжкості в ногах, набряку, болю й трофічних розладів), а також функціональних симптомів гострого геморою. У разі венозної та лімфатичної недостатності препарат приймають по 1 таблетці на добу під час їди; тривалість курсу визначає лікар — від 1 до 6 місяців, у середньому 2-3 місяці, причому перші симптоми зникають після першого місяця лікування.

Хірургічна корекція

Хірургію поділяють на профілактичну й терапевтичну. Профілактичну виконують під час первинного оперативного втручання, щоб знизити ризик лімфедери в майбутньому. Існують технології контрастування лімфатичних проток, які, коли це онкологічно безпечно, дають змогу проводити селективне видалення без ураження колекторів, що відводять лімфу від кінцівки. Перспективним є підхід LYMPHA (lymphatic microsurgical preventive healing approach) з негайною лімфатичною реконструкцією: під час первинної операції формують анастомоз між лімфатичною протокою і веною, створюючи штучний відтік лімфи. За наявними даними, цей підхід знижує частоту лімфедери після аксілярної лімфаденектомії приблизно до 9%, а вагомими предикторами ускладнення залишаються ожиріння і кількість видалених лімфатичних вузлів.

Для пацієнтів із наявною лімфедемою застосовують формування лімфовенозних анастомозів (LVA). Ця методика ефективна лише за наявності функціональної лімфатичної протоки — на початкових стадіях, коли збережена прохідність. У термінальних стадіях, коли протока перетворюється на фіброзний тяж, вона неефективна, тому вибір залежить від результатів діагностики і є індивідуальним.

Пацієнтам, які не є кандидатами для лімфовенозних анастомозів, пропонують васкуляризований трансфер лімфатичних вузлів (VLNT). Донорськими зонами слугують пахові ділянки або сальник. Сальник не створює ризику лімфедери в донорській зоні, тоді як робота з паховою ділянкою потребує обережності, щоб під час лікування лімфедери руки не спричинити лімфедему нижньої кінцівки. Йдеться про перенесення живої лімфатичної тканини — вузлів і проток — у ділянку, уражену лімфедемою. Метод ґрунтується на концепції лімфангіогенезу: кровопостачання поступово відновлюється, і тканина бере на себе функцію дренажування.

Коли пацієнт не є кандидатом для цієї операції, застосовують механічні методи зменшення об'єму тканини і рідини, зокрема ліпосакцію, а в термінальних стадіях — техніки видалення уражених тканин (дебалкінг). Пацієнти через шість місяців після лімфовенозних анастомозів демонструють позитивну динаміку.

Кількість пацієнтів із лімфедемою є значною, отже не йдеться про ускладнення другого плану. А за відсутності адекватного лікування захворювання здатне призводити до інвалідизації. Ефективна допомога потребує комплексного підходу, що поєднує медикаментозну терапію, фізичну реабілітацію та методи хірургічної корекції. Запорукою успіху є рання маршрутизація пацієнта, а саме лікування лімфедери лишається зоною мультидисциплінарної відповідальності.

Підготував Максим Голуб

Матеріал для розповсюдження в межах спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів із медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників.

Реклама



Флебодія 600, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг. **Склад:** 1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого. **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТХ C05C A03. **Показання.** Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування симптомів венозної та лімфатичної недостатності, зокрема відчуття важкості в ногах, набряку, болю та трофічних розладів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. **При венозній та лімфатичній недостатності:** 1 таблетка на добу під час прийому їжі. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Лікування може тривати від 1 до 6 місяців. Середня тривалість лікування становить 2-3 місяці. **При гострому геморої:** 2-3 таблетки на добу під час прийому їжі протягом 7 днів. Якщо після лікування симптоми геморою не зникають, слід звернутися до лікаря для корекції лікування. Максимальна добова доза — 1800 мг (3 таблетки). **Побічні реакції.** Пов'язані із шлунково-кишковим трактом: часто — біль у животі; нечасто — здуття живота, діарея, диспепсія, нудота; рідко — блювання. Пов'язані зі шкірою та підшкірною клітковиною: нечасто — алергічні реакції, такі як висип, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France. РП UA/8590/01/01, Наказ МОЗ № 1422 від 01.08.2018 р.

Представництво «Лаботорія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні, 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

Реклама

Нові «вігтінки» HER2/неу статусу: місце трастузумаб дерукстекану в сучасній онкомамології

У травні цього року відбулася науково-практична конференція «Інновації. На крок попереду.

Всесвіт Енхерту», присвячена сучасним підходам до лікування раку грудної залози (РГЗ).

Захід модерувала завідувач хіміотерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології» Наталія Миколаївна Отченаш.

У межах наукової програми три провідні фахівці з Києва та Львова висвітлили повний клінічний маршрут пацієнтки – від стандартів діагностики до лікування HER2-позитивного та HER2-low (із низькою експресією HER2) метастатичного РГЗ (мРГЗ). Наскрізною темою конференції стало місце кон'югата антитіло-ліки (ADC) – трастузумаб дерукстекану (Енхерту) – в оновлених стандартах лікування.

токсичності (тромбоцитопенія, нейтропенія, нудота). Пацієнтка зазначила про зменшення слабкості й болю в кістках; лікування триває.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO) версії 1.2 (квітень 2025 р.), T-DXd показаний у другій лінії терапії HER2-позитивного мРГЗ, зокрема за наявності метастазів у головний мозок. У разі стабільних, безсимптомних чи невідомих церебральних метастазів та ураження інших органів препарат призначають одразу – 1 раз на 21 день. У разі активних метастазів тактику визначає їхня кількість і прогноз: якщо 1-4 вогнища – розглядають стереотаксичну радіотерапію, коли вони поодинокі – резекцію з подальшим призначенням T-DXd; за неможливості локального втручання препарат застосовують без зволікання [17].

DESTINY-Breast03: ефективність у групі ліній

У другій лінії терапії T-DXd збільшив медіану виживаності без прогресування (ВБП) приблизно вчетверо порівняно із трастузумаб емантанзином (T-DM1): 28,8 проти 6,8 місяця. Медіана загальної виживаності (ЗВ) перевищила чотири роки – 56,4 проти 42,7 місяця (відносний ризик (ВР) 0,74; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,59-0,94; 5-річний аналіз станом на 27.06.2025). ЧОВ становила 79% проти 35%, повної відповіді досягнуто у 21% проти 10% пацієнтів. У підгрупі з метастазами в головний мозок на початковому рівні ВБП зростала у п'ять разів – 15,0 проти 3,0 місяця; за відсутності церебральних метастазів ВБП у групі T-DXd не була досягнута проти 7,1 місяця (рис. 1) [17, 18].

DESTINY-Breast12: інтракраніальна активність

Проспективне дослідження DESTINY-Breast12 охопило пацієнтів із попередньо лікованим HER2-позитивним мРГЗ зі стабільними та активними метастазами в головний мозок (до ≤ 2 попередніх ліній терапії, без тукаїнібу, статус ECOG 0-1). T-DXd у дозі 5,4 мг/кг кожні 3 тижні забезпечив підтверджену ЧОВ 51,7% у загальній популяції, зіставну у разі стабільних і активних церебральних метастазів. Частота відповіді з боку ЦНС сягнула 71,7%, причому при раніше не лікованих метастазах – 82,6%. ЗВ через 12 місяців становила 90,3% за наявності метастазів у головний мозок та 90,6% за їхньої відсутності (рис. 2) [19].

Отже, сучасні дані демонструють зміну стандарту лікування HER2-позитивного мРГЗ у другій і подальших лініях. Дані DESTINY-Breast03 закріпили T-DXd як лікарський засіб із перевагою у ВБП та ЗВ, а DESTINY-Breast12 довело його інтракраніальну ефективність у пацієнтів з активними



Доповідь на тему «HER2-тестування: стандарти та інтерпретація результатів» презентувала **Марина Віталіївна Слісаренко, лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD (Київ),** в якій

систематизувала сучасні вимоги до тестування HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – від вибору та оброблення матеріалів до формулювання патоморфологічного висновку відповідно до сучасних рекомендацій.

Кожен випадок РГЗ, верифікований трепан-біопсією, підлягає визначенню рецепторів естрогену й прогестерону, HER2 та маркерів проліферативної активності. Повторне тестування рекомендовано при першому рецидиві або в метастатичному вогнищі, коли молекулярний тип має прогностичне значення: п'ятирічна виживаність становить 95,1% у разі люмінального А типу і знижується до 78,0% у разі тричі негативного раку [1, 2].

HER2 – трансмембранний глікопротеїн, що входить до рецепторного комплексу епідермального фактора росту [3, 4]. Онкогенна активація реалізується переважно через ампліфікацію гена; рідше – через інсерцію, делецію або гіперекспресію білка без ампліфікації. Наявність ампліфікації підтверджують методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH).

Точність визначення HER2 значною мірою залежить від преаналітичного етапу [5-7]. Трепан-біопсія забезпечує кращу фіксацію, проте через малий об'єм матеріалу у разі гетерогенності пухлини може бути помилкова інтерпретація результату. Операційний матеріал містить більший об'єм пухлини для аналізу, однак у масивних зразках проникнення фіксатора вглиб тканини сповільнене, що призводить до ризику неповної фіксації. Рекомендована тривалість фіксації в 10% нейтральному забуференому формаліні становить від 6 до 72 годин за товщини зрізу 3-4 мм; об'єм фіксатора має перевищувати об'єм зразка щонайменше вдесятеро. Важливо знати, що HER2-статус оцінюють виключно для інвазивних пухлин [8, 9].

Статус HER2 встановлюють за інтенсивністю, повнотою мембранного забарвлення і відсотком забарвлених пухлинних клітин: оцінка 3+ відповідає позитивному результату, 0 і 1+ – негативному, 2+ – сумнівному з подальшим рефлекторним FISH. Пріоритет надають затвердженим Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) тест-системам.

Окрему увагу приділено перегляду клінічного значення низьких рівнів експресії HER2. Поява кон'югата антитіло-лікарський засіб – трастузумаб дерукстекану (T-DXd) – розширила межі застосування анти-HER2 терапії не тільки на HER2-позитивні пухлини, але й на РГЗ із низьким рівнем експресії HER2. У серпні 2022 р. FDA схвалило першу таргетну терапію РГЗ із низьким рівнем експресії HER2 [10, 11]. Механізм дії передбачає використання HER2 як мішені для доставки цитотоксичного навантаження; «ефект свідка» забезпечує цитотоксичність, зокрема до суміжних клітин, які можуть не мати експресії HER2 рецепторів. У дослідженні DAISY підтверджена частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) становила 70,6% при гіперекспресії (n = 68), 37,5% – при низькій експресії (n = 72) та 29,7% у когорті без експресії HER2 (n = 37) [12].

У патоморфологічному висновку терміни «HER2-low» і «HER2-ultralow» не застосовували; згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології/Американської колегії патологів (ASCO/CAP) від 2023 р., описують цифрову оцінку та статус, а при метастатичному процесі надають стандартизований коментар щодо придатності до терапії T-DXd [9, 13]. Експресія HER2 може змінюватися у разі прогресування захворювання. За даними F. Miglietta et al. (2021) щодо аналізу 547 пацієнтів із парними первинними і метастатичними зразками, у 38% дискордантність HER2 відповідала низькому рівню (low) та оцінці 0 [14], що обґрунтовує доцільність повторного тестування. Водночас відтворюваність методу для нижніх категорій обмежена: рівень узгодженості між патологами для оцінок 0, > 0, < 1+ та 1+ перевищує 70%, відповідаючи показником для оцінок 3+ [15].



Анна Василівна Хмель, хіміотерапевт, клінічний онколог Спеціалізованого мамологічного центру (Київ), виголосила доповідь «Анти-HER2 терапія при метастатичному

раку грудної залози: інновації, що розширюють межі терапії для пацієнтів». Вона розглянула клінічний випадок пацієнтки з HER2-позитивним мРГЗ і вторинним ураженням центральної нервової системи (ЦНС) – клінічну ситуацію, де терапевтичні можливості тривалий час залишалися обмеженими.

Клінічний випадок 1

Жінка 1977 р. н., пременопауза. У червні 2010 р. діагностовано інфільтруючу аденокарциному правої грудної залози (ER 80% (+), PgR 60% (+), HER2/неу 3+ за IGH, Ki-67 53%). Проведено правобічну мастектомію, 6 циклів поліхіміотерапії за схемою CAF і післяопераційну променеву терапію; анти-HER2 терапія була недоступною. У 2011-2016 рр. пацієнтка отримувала тамоксифен і гозерелін.

У 2023 р. виявлено прогресування з метастазами в печінку, легені та кістки і вісцеральним кризом. Після 6 курсів паліативної та послідовної гормонотерапії (фулвестрант/екземестан, далі еверолімус/летрозол) у липні 2024 р. сталося нове прогресування; геміцитабін у монорежимі був неефективним. Ребіопсія метастазу в печінці (жовтень 2024 р.) підтвердила HER2-позитивний статус (3+ за IGH), після чого призначено доцетаксел, трастузумаб і пертузумаб.

У листопаді 2025 р. – прогресування з ураженням печінки, кісток (патологічні переломи тіл Th10, L5) і церебральними метастазами (міст, права півкуля мозочка, тім'яна ділянка). Через симптоматичні вогнища проведено паліативну променеву терапію на весь об'єм головного мозку (СОД 30 Гр). З лютого 2026 р. розпочато четверту лінію – T-DXd 5,4 мг/кг внутрішньовенно 1 раз на 3 тижні. Після 4-х введень досягнуто зменшення таргетних вогнищ на 29%, склерозування кісткових метастазів і регресу церебральних вогнищ за помірної

Нові «вігтінки» HER2/неу статусу: місце трастузумаб дерукстекану в сучасній онкомамології

Продовження. Початок на стор. 12.

прогноз для хворих, які раніше мали вкрай обмежені перспективи [10].

У дослідження було включено 557 дорослих пацієнтів із підтвердженням HER2-low мРГЗ (ІГХ 1+ або 2+/ISH–), як HR-позитивних, так і HR-негативних, зокрема осіб із попередньо пролікованими і стабільними метастазами в головний мозок [10]. Учасниць довільно розподілили у співвідношенні 2:1 для отримання Т-DXd (Енхерту) у дозі 5,4 мг/кг внутрішньовенно раз на 3 тижні (n = 373) або хіміотерапії (ХТ) одним препаратом на розсуд лікаря – капецитабіном, ерибуліном, гемцитабіном, паклітакселом чи наб-паклітакселом (n = 184). Лікування тривало до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності.

Популяція була репрезентативною для реальної клінічної ситуації: близько двох третин HR-позитивних хворих раніше отримували інгібітори CDK4/6, а більшість пацієнток долучалися до дослідження після однієї-двох ліній ХТ через метастатичне захворювання. Первинною кінцевою точкою була ВБП у HR-позитивній популяції, вторинними точками – ВБП у загальній популяції та ЗВ.

Результати у HR-позитивній популяції

У хворих із HR-позитивним HER2-low мРГЗ Т-DXd майже подвоїв

медіану ВБП: 10,1 проти 5,4 місяця на тлі ХТ (різниця – 4,7 місяця; ВР 0,51; 95% ДІ 0,40-0,64; p < 0,001). Перевага збереглася й щодо ЗВ – медіана становила 23,9 проти 17,6 місяця (різниця – 6,4 місяця; ВР 0,69; 95% ДІ 0,55-0,87), тобто результат наблизився до позначки два роки (рис. 3) [10, 28].

Важливо, що перевага була послідовною в усіх попередньо визначених підгрупах. Зокрема, ВБП практично не відрізнялася між пухлинами з ІГХ 1+ (10,3 місяця) та ІГХ 2+/ISH– (10,1 місяця), що дає змогу розглядати всю категорію HER2-low як єдину терапевтичну мішень незалежно від конкретного рівня в межах 1+ чи 2+ [29].

Результати у HR-негативній популяції

У підгрупі HR-негативних хворих результати очікувано були скромнішими, проте перевага Т-DXd залишалася переконливою. Медіана ВБП становила 6,3 проти 2,9 місяця (різниця 3,4 місяця; ВР 0,29; 95% ДІ 0,15-0,57), а медіана ЗВ – 17,1 проти 8,3 місяця (різниця – 8,8 місяця) (рис. 4) [29]. Показник близько півтора року медіани ЗВ є надзвичайно високим для цієї несприятливої за прогнозом групи.

Об'єктивна відповідь і метастази в головний мозок

ЧОВ на Т-DXd була досягнута більше ніж у половини хворих – 52,6%

у HR-позитивній і 50,0% у HR-негативній групі проти ~16% на ХТ; рівень контролю захворювання становив 71,2 і 62,5% відповідно, а тривалість відповіді була довшою (10,7 проти 6,8 та 8,6 проти 4,9 місяця) [10]. Особливої уваги заслуговують пацієнтки з ураженням ЦНС, де ефективність системної терапії традиційно низька: у хворих із безсимптомними метастазами в головний мозок Т-DXd забезпечив підтверджену об'єктивну інтракраніальну відповідь у 25% випадків (16,7% – повну), тоді як на ХТ об'єктивних відповідей не було зафіксовано взагалі [30].

Профіль безпеки і керування ризиками

Профіль безпеки Т-DXd у DESTINY-Breast04 був загалом прогнозованим і керованим. Серед найчастіших побічних реакцій – нудота (73%), втомлюваність, алопеція та блювання; нейтропенія, типова для ХТ, траплялася суттєво рідше (33% проти 51% будь-якого ступеня) [10]. Особливої пильності потребує специфічне для цього класу небажане явище – інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ)/пневмонія: частота – 12,1%, переважно 1-2 ступеня, медіана часу до першого епізоду – 5,5 місяця, з поодинокими летальними випадками (0,8%) [10, 31]. Ведення таких пацієнток передбачає не формальну цікавість щодо самопочуття, а цілеспрямований пошук ранніх ознак – нової чи посиленої задишки, безпричинного кашлю, оскільки динаміка може бути швидкою. Найвища частота побічних реакцій припадає на перший цикл (нудота – 63,3% проти 17,3% на третьому) [32]; це варто враховувати під час комунікації з хворими та забезпечувати адекватну супровідну терапію, зокрема протиблювотну (дексаметазон, блокатори H₁-гістамінових рецепторів та NK1-блокатори).

Реальна практика та місце в клінічних настановах

Дані реальної практики доповнюють результати клінічних досліджень. У ретроспективному одноцентровому дослідженні R. Chhabra (ESMO 2025), що охопило 53 жінок із гістологічно підтвердженим HER2-low мРГЗ після щонайменше двох ліній ендокринної терапії чи ХТ [33] виявилось, що ця когорта була важчою за прогнозом (метастази в печінку – 56%, легені – 45%, кістки – 31%). Закономірно нижчі показники – ЧОВ 41,5%, рівень контролю захворювання 69,8%, ВБП 6,9 та ЗВ 15,7 місяця [33] проти 52,3%, 87%, 9,9 і 23,4 місяця в реєстраційному дослідженні [10] – підтвердили клінічно значущу ефективність Т-DXd за керованого профілю безпеки й мінімального ризику ІХЛ/пневмонії (1,8%) [33]; прямі порівняння водночас некоректні через відмінності дизайну.

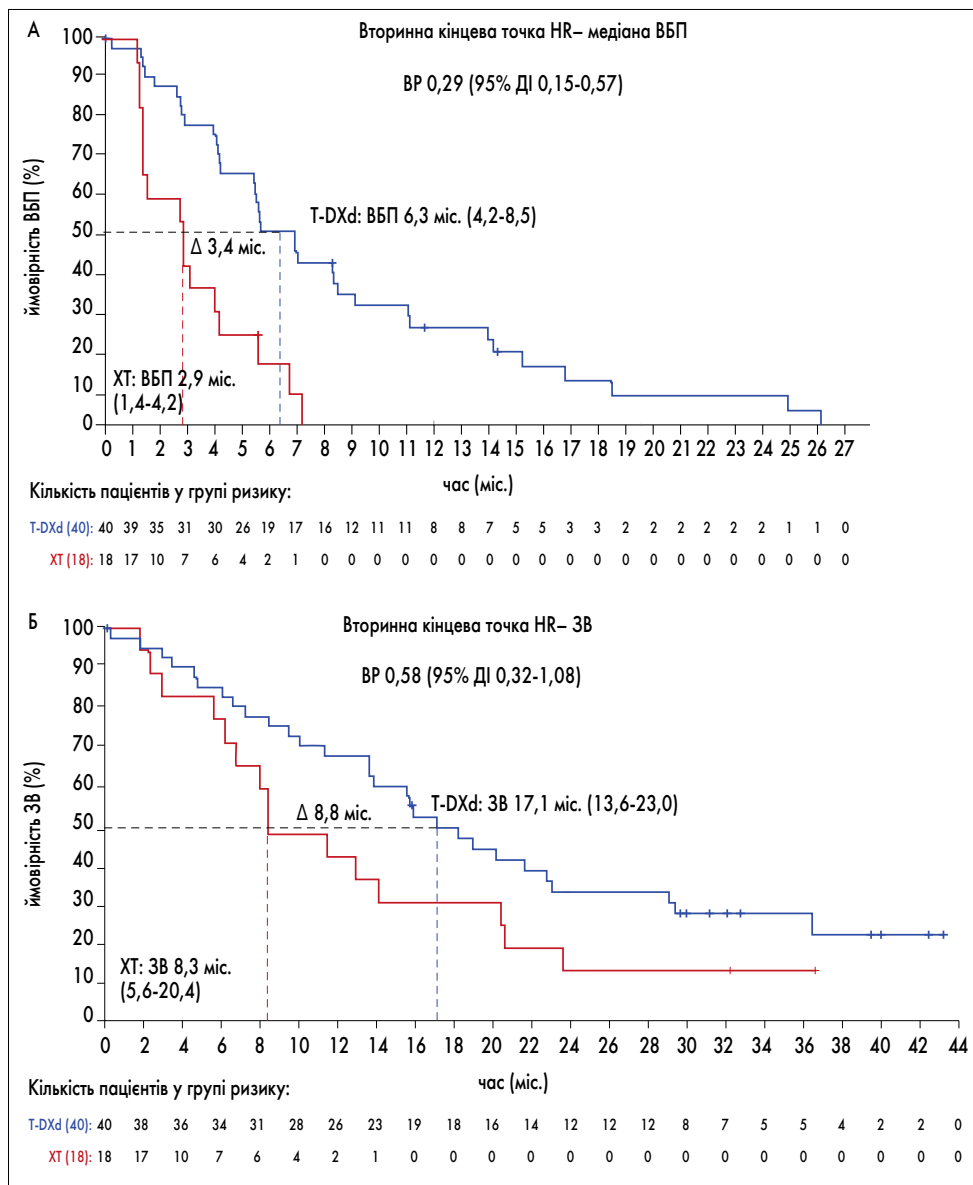
Після DESTINY-Breast04 Енхерту став першим і єдиним препаратом, якому надають перевагу для лікування HER2-low мРГЗ у настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) – як варіант системної терапії категорії 1 [11]; ESMO також рекомендує його після однієї лінії ХТ (ESMO-MCBS 2.0-4 бали). Зареєстрована схема застосування – 5,4 мг/кг внутрішньовенно кожні три тижні [34, 35]. У практичному вимірі позиціонування препарату дещо відрізняється залежно від HR-статусу (таблиця).

Таблиця. Портрет пацієнтки із HER2-low мРГЗ	
HR-позитивний	HR-негативний
мРГЗ HER2-low HR-позитивний статус	мРГЗ, агресивніший перебіг HER2-low HR-негативний статус
Місце Т-DXd Після вичерпання ендокринної терапії в комбінації з таргетними препаратами (CDK4/6i → PIK3CAi та ін.) і подальшої ХТ.	Місце Т-DXd З огляду на агресивніший перебіг захворювання препарат доцільно вводити в схему лікування раніше ніж у HR-позитивних хворих.
Особлива увага: прогресування під час ад'ювантної ендокринної терапії або впродовж 6-12 міс. після її завершення – потреба ранньої зміни стратегії	Швидше прогресування у пізніх лініях обґрунтовує ранній перехід до таргетної опції
Згідно з інструкцією, монотерапія Енхерту показана дорослим пацієнтам із нерезектабельним або метастатичним HER2-low мРГЗ, які раніше отримували ХТ у разі метастатичного захворювання або в яких розвинувся рецидив під час чи протягом 6 міс. після завершення ад'ювантної ХТ [28]	
Примітка: PIK3CAi – інгібітор PIK3CA (каталітичної субодиниці α фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази); CDK4/6i – інгібітор циклін-залежної кінази 4/6.	

Під час конференції була вироблена єдина клінічна логіка – від точної діагностики до персоналізованої терапії щодо всього спектра експресії HER2. Сучасне лікування починається з коректного тестування, адже саме поділ на HER2-позитивний, HER2-low та HER2-негативний (ІГХ 0) визначає терапевтичну тактику. Накопичені дані демонструють, як Т-DXd (Енхерту) послідовно змістив стандарти: у HER2-позитивному мРГЗ – із доведеною інтракраніальною активністю (DESTINY-Breast03 і DESTINY-Breast12), а в категорії HER2-low – як перша таргетна опція там, де раніше залишалася лише ХТ (DESTINY-Breast04). Окреслено й перспективу раннього тричі негативного раку, де HER2-low та інші мішені надають додаткові можливості. Отже, переосмислення HER2 статусу перетворює Енхерту на оптимальний інструмент сучасної онкомамології.

Підготував Максим Голуб

①



О.О. Ковальов, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри онкології і онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Україна в Європейському дослідницькому просторі

Історія проєкту, що започаткував велике партнерство

Онкологія XXI ст. дедалі більше спирається не лише на клінічний досвід, а й на використання високотехнологічних дослідницьких інфраструктур. Сучасні методи молекулярної біології, цифрової патології, просторової візуалізації, мас-спектрометрії та мультиплексного аналізу дають змогу вивчати механізми виникнення злоякісних пухлин на рівні, який ще кілька десятиліть тому був недосяжним. Для більшості українських наукових колективів доступ до такого обладнання тривалий час залишався обмеженим. Повномасштабна війна лише погіршила ситуацію: частина наукової інфраструктури була втрачена або пошкоджена, міжнародна логістика стала складнішою, а фінансування досліджень значно скоротилося. Водночас саме війна створила унікальні можливості.

Наукова проблема

На території України сформувався так званий **військовий експозит** — поєднання хімічних, фізичних, біологічних і психо-соціальних факторів, здатних впливати на здоров'я населення протягом усього життя. Особливий інтерес становить вплив важких металів та інших токсичних речовин на вагітних жінок, плаценту і внутрішньоутробний розвиток плода, оскільки саме ранні етапи життя можуть визначати ризик розвитку хронічних захворювань, серед них онкологічних, у майбутньому.

Для дослідження таких процесів недостатньо традиційних лабораторних методів. Необхідні високочутливі технології елементного аналізу, здатні виявляти слідові концентрації токсичних речовин у біологічних тканинах та визначати їх просторовий розподіл.

Саме тому участь у європейських дослідницьких інфраструктурах не лише надає українським науковцям можливість скористатися сучасним обладнанням, а й сприяє інтеграції вітчизняної науки у Європейський дослідницький простір.

Науковий потенціал Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Вивчення накопичення важких металів у плаценті жінок відбувалося на базі Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ЗДМФУ) — одного із провідних медичних закладів вищої освіти України, який навіть в умовах повномасштабної війни зберіг потужний науковий потенціал і сучасну дослідницьку інфраструктуру.

В університеті працює Навчально-науковий медико-лабораторний центр, що об'єднує сучасні лабораторії молекулярної біології, імуногістохімії, клітинної біології, морфології, біохімії та експериментальної медицини. Він забезпечує виконання широкого спектра фундаментальних і прикладних біомедичних досліджень, підготовку молодих науковців та участь університету у міжнародних наукових консорціумах (фото 1).

У патоморфологічних лабораторіях Університетської клініки було проведено гістологічне вивчення плацент, сформовано біобанк зразків і виконано імуногістохімічний аналіз. Саме завдяки цим дослідженням встановлено морфологічні особливості плацентарних змін і підготовлено матеріал для подальшого високотехнологічного аналізу (фото 2).

Отже, з боку України було забезпечено весь цикл клінічної та морфологічної роботи — від формування когорти пацієнтів і збору біологічного матеріалу до його патоморфологічної характеристики.

Це створило необхідне підґрунтя для застосування унікальних технологій, доступних у європейських дослідницьких інфраструктурах.

Академічна наука і громадянське суспільство

Важливою особливістю проєкту стало поєднання можливостей університетської науки і громадянського сектора.



Фото 1. Навчально-науковий медико-лабораторний центр ЗДМФУ — місце, де розпочалося дослідження



Фото 2. Патоморфологічна лабораторія Університетської клініки, в якій проводилося гістологічне та імуногістохімічне дослідження плацент

Благодійний фонд «Світ проти раку», який багато років реалізує міжнародні ініціативи у сфері профілактики, раннього виявлення та досліджень раку, забезпечував організаційну підтримку проєкту, міжнародну комунікацію та взаємодію з європейськими партнерами.

Такий формат, коли університет, клініка і громадська організація працюють як єдина команда, цілком відповідає сучасній європейській моделі реалізації наукових і соціально значущих проєктів.

ЗДМФУ має сучасну науково-дослідну базу, здатну забезпечити широкий спектр фундаментальних і прикладних досліджень. Проте сучасна біомедична наука вже не може розвиватися в межах однієї лабораторії чи навіть країни. Найважливіші відкриття XXI ст. народжуються завдяки співпраці дослідницьких команд, об'єднаних у міжнародні мережі, що забезпечують доступ до унікального обладнання, передових технологій та міждисциплінарної експертизи. Саме інтеграція національної наукової інфраструктури до Європейського дослідницького простору сьогодні стає одним із ключових чинників наукового прогресу.

Чому саме canSERV?

За сприяння Європейського Союзу послідовно розвивається мережа міжнародних дослідницьких інфраструктур (European Research Infrastructures), які забезпечують науковцям доступ до унікальних технологічних платформ незалежно від країни їхнього походження. Однією з таких ініціатив став проєкт canSERV, фінансований програмою Horizon Europe. Його метою є надання дослідникам з усієї Європи відкритого доступу до найсучасніших технологій, необхідних для фундаментальних, трансляційних і клінічних досліджень у галузі онкології.

Навколо проєкту canSERV об'єдналися десятки провідних університетів, наукових центрів та європейських дослідницьких інфраструктур, що створили принципово нову модель міжнародної співпраці, коли вчений отримує доступ не лише до обладнання, а й до експертизи найкращих лабораторій Європи.

Саме в межах третього відкритого конкурсу canSERV команда ЗДМФУ отримала грант на виконання дослідження PID 35460, присвяченого вивченню накопичення важких металів у плаценті жінок, які проживають у регіоні, що зазнав впливу війни.

Big Запоріжжя go Вігня

Після формування клінічної когорти вагітних жінок, збору плацентарного матеріалу і проведення повного патоморфологічного й імуногістохімічного дослідження у лабораторіях ЗДМФУ перед дослідниками постало нове завдання — необхідно було визначити, чи накопичуються у тканині плаценти важкі метали та інші потенційно токсичні елементи, здатні впливати на внутрішньоутробний розвиток плода.

Для такого аналізу потрібне обладнання, якого сьогодні немає навіть у більшості великих університетів Європи. Саме тому українська команда взяла участь у відкритому конкурсі консорціуму canSERV, який надає доступ до найкращих наукових сервісів Європейського дослідницького простору.

Конкурсна заявка українських науковців успішно пройшла міжнародну експертизу, після чого автори проєкту отримали грантову підтримку і можливість виконати дослідження у Віденському біоцентрі (Vienna BioCenter) на базі Австрійського вузла Euro-BioImaging (<https://www.eurobioimaging.eu>). З боку

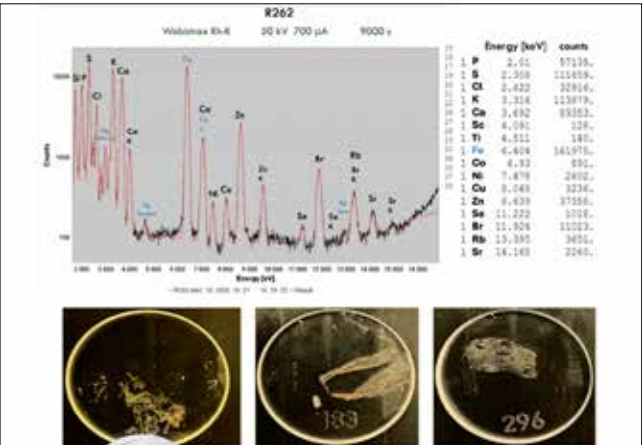


Рисунок. Приклад карти елементного аналізу плаценти, отриманої методом μXRF. Кольорові карти відображають просторовий розподіл хімічних елементів у тканині



О.О. Ковальов

Euro-BioImaging проєкт очолював професор Баубак Баджолі і професор Katharina Strelі, провідний європейський фахівець у галузі рентгенофлуоресцентного елементного аналізу біологічних тканин.

Саме у Віденському біоцентрі розташовані одні з найсучасніших у Європі платформ елементного аналізу, які дають змогу визначати просторовий розподіл хімічних елементів у біологічних тканинах із надзвичайно високою чутливістю (рисунок).

Подорожувати можуть не лише дослідники, а і біологічні зразки, дані, технології та знання. Саме завдяки такому об'єднанню національних і європейських дослідницьких інфраструктур стає можливим виконання досліджень, які жодна окрема лабораторія не змогла б реалізувати самостійно.

Така модель співпраці є характерною рисою сучасних європейських дослідницьких інфраструктур: науковець отримує не лише доступ до приладу, а й працює разом із командою експертів світового рівня.

Єдині етичні стандарти

Виконання усіх клінічних досліджень відбувалося відповідно до міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень за участі людини. Комісія з питань біоетики ЗДМФУ схвалила протокол дослідження. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на використання біологічного матеріалу для клінічних і наукових цілей.

Проведення PID 35460 в межах проєкту canSERV підтвердило, що українські дослідницькі установи працюють відповідно до етичних принципів, які застосовуються в країнах Європейського Союзу. Саме спільність стандартів біоетики, захисту персональних даних та належної наукової практики створює основу для міжнародної наукової співпраці.

Досвід проєкту canSERV показав, що успішна інтеграція України до Європейського дослідницького простору потребує не лише сильних університетів і сучасних лабораторій, а й інституцій, здатних організовувати міжнародну співпрацю, залучати грантове фінансування і підтримувати довгострокові партнерства. У цьому процесі важливу роль відіграють громадські організації, зокрема БФ «Світ проти раку», що став одним із прикладів, як громадянське суспільство може ефективно доповнювати академічну науку.

Перспективи

Проєкт canSERV для нашої команди — значно більше ніж можливість виконати окреме дослідження. Він підтвердив, що українська наука є повноправною частиною Європейського дослідницького простору. Саме такі партнерства формують нову модель розвитку науки, у якій університети, клініки, дослідницькі інфраструктури та міжнародні консорціуми працюють як єдина екосистема знань.

Участь українських дослідників у проєкті canSERV продемонструвала, що інтеграція до європейських дослідницьких інфраструктур є не разовою можливістю, а стратегічним напрямом розвитку української науки. Вона надає доступ до передових технологій, формує нові міжнародні партнерства та створює умови для реалізації досліджень, які неможливо виконати в межах окремої установи чи навіть однієї країни.

Можливо, найважливішим результатом цього проєкту стали не лише отримані наукові дані, а й нові професійні зв'язки, засновані на довірі, відкритості та спільному прагненні розвивати науку без кордонів. Саме так формується Європейський дослідницький простір, невіддільною частиною якого є Україна.

Також про проєкт: Bridging borders for cancer research: How CanSERV and Euro-BioImaging supports science in Ukraine. EuroBioImaging. July 7, 2026. <https://www.eurobioimaging.eu/news/bridging-borders-for-cancer-research-how-canserv-and-euro-bioimaging-supports-science-in-ukraine/>

Дифузні гліоми низького ступеня злоякісності: від IDH-діагностики до персоналізованої стратегії

За матеріалами сателітного симпозиуму науково-практичної конференції
«RadOnc.UA 2.0: Сучасні досягнення радіаційної онкології»

Дифузні гліоми низького ступеня злоякісності (low-grade glioma – LGG) посідають особливе місце в нейроонкології, бо уражають переважно молодих і соціально активних людей. Медіана віку на момент діагнозу припадає на 20-40 років, а захворювання дебютує здебільшого першим епілептичним нападом, вогнищевим неврологічним дефіцитом або випадково виявленим на МРТ гіперінтенсивним у режимах T2/FLAIR утворенням, яке зазвичай не накопичує контраст. Це означає життєву кризу для пацієнта працездатного віку, тому кожне терапевтичне рішення є вирішальним.

За останнє десятиліття уявлення про ці пухлини суттєво змінилися. Класифікація пухлин центральної нервової системи BOO3 2021 р. (CNS WHO 2021) закріпила молекулярно-генетичний профіль як визначальний критерій діагнозу [1], а лікувальна тактика зміщується від двох полярних підходів – вичікувальної стратегії wait-and-see та агресивної хімієпроменевої терапії – до прецизійних рішень, що спираються на біологію конкретної пухлини. На симпозиумі «Мультидисциплінарний підхід у лікуванні дифузних гліом: від IDH-діагностики до персоналізованої стратегії» було представлено різні погляди на цю проблему, а саме нейрохірурга, генетика, спеціаліста із системної терапії та радіаційного онколога, бо ведення пацієнтів із LGG належить до завдань мультидисциплінарної команди.

Хірургічний етап: максимальна резекція vs збереження функції



Першим узяв слово **Юрій Миколайович Перекопайко**, лікар-нейрохірург ДНП «Національний інститут раку» (Київ), презентувавши доповідь «Low-grade glioma: баланс між максимальною резекцією та функціональним збереженням».

Коли пацієнт із характерною картиною на МРТ потрапляє до нейрохірурга, спектр можливих втручань охоплює біопсію (стереотаксичну, відкрити або під УЗД-контролем), лазерну інтерстиційну термотерапію (LITT), максимально безпечну і часткову резекцію. Деякі із цих технологій в Україні поки недоступні: інтраопераційна МРТ, флуоресцентна хірургія та LITT – радше орієнтири, ніж рутини.

Сучасний інструментарій для досягнення супратотальної резекції – це планування з трактографією і функціонального МРТ, інтраопераційна навігація й УЗД-контроль, роботизована хірургія для біопсії та LITT, кортикальне й субкортикальне картування, awake surgery і флуоресцентна хірургія. Окремої уваги потребує технологія доповненої реальності, що дає змогу хірургові бачити співвідношення пухлини, трактів і функціональних зон під час планування оперативного втручання. У перспективі такі окуляри здатні замінити навігаційні системи вартістю близько 500 тис. доларів.

Результати систематичних оглядів підтверджують, що повніше видалення пухлини асоціюється з довшим безрецидивним періодом і кращою виживаністю [2, 3], а перевага супратотальної резекції простежується і для гліом нижчого ступеня злоякісності [4, 5]. Логіка супратотального підходу полягає в тому, що видалення навіть частини макроскопічно незміненої мозкової тканини навколо пухлини здатне подовжити безрецидивний період, тоді як LITT під контролем МРТ дає змогу малоінвазивно впливати на випадково виявлені та глибоко розташовані вогнища. Хоча обсяг резекції має значення, домінує біологія. З огляду на феномен нейропластичності навіть значні за обсягом резекції в певних локалізаціях можуть не призводити до стійкого дефіциту [6], а розвиток рідинної біопсії змушує переглянути роль скальпеля: в перспективі діагностика лімфоми чи гліобластоми може спиратися на молекулярні маркери, а нейрохірург знадобиться лише для забору матеріалу [7].

Звідси теза про молекулярне мислення нейрохірурга: статуси IDH, MGMT, 1p/19q, ATRX і TERT сьогодні визначають прогноз більше, ніж обсяг видалення. Інколи пухлина за візуальною картиною нагадує Grade 2-3, але виявляється IDH-мutowаною астроцитомою Grade 4.

У настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2026 р. [8] та Європейської асоціації нейроонкології (EANO) 2024 р. [9] наголошено на молекулярних характеристиках, стратифікації ризику й терапії продовження життя. Натомість в Україні стандарту медичної допомоги при дифузних гліомах немає: чинний наказ МОЗ № 903 від 16.05.2023 затверджує стандарти лише щодо гліобластоми [10], тож ведення пацієнтів із гліомами низького ступеня злоякісності лишається поза межами документа.

Нерівний доступ до інтраопераційного нейромоніторингу, функціонального МРТ та awake surgery, неповне молекулярне профілювання призводять до переважання ролі хірургії над системним підходом.

Діагностика й генетика: IDH як точка відліку



Тему менеджменту пацієнтів з гліомами у виступі «Молекулярний профіль low-grade glioma: від діагностики до впливу на лікувальну тактику» продовжив **Дмитро Олександрович Шапочка**, молекулярний генетик, генетик клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (Київ).

Згідно з класифікацією пухлин центральної нервової системи, затвердженою BOO3 у 2021 р., морфологічна оцінка залишається первинним етапом у діагностиці гліом, даючи змогу відрізнити їх від інших уражень, як-от метастазів. Проте для остаточної та точної класифікації багатьох гліом, особливо дифузних, самої лише морфології недостатньо. Для пухлин, що морфологічно відповідають низькозлоякісним гліомам (LGG), обов'язковим є комплексне використання молекулярно-генетичних маркерів, що забезпечує їх коректну стратифікацію та діагностику відповідно до сучасних стандартів. Морфологічне ґрадування вибудовується від Grade 2 (незначна мітотична активність без анаплазії) через Grade 3 (виражена мітотична активність і анаплазія) до Grade 4 (анаплазія з мікросудинною проліферацією, некрозом або гомозиготною делецією *CDKN2A/B*), причому пороговий рівень мітотичної активності між Grade 2 і 3 чітко не окреслений.

Діагностичний алгоритм, розроблений Колегією американських патологів (College of American Pathologists), попри зовнішню складність, пропонує послідовні дії, першою з яких є визначення статусу мутацій *IDH1/2*. Фермент *IDH1/2* у нормі перетворює ізоцитрат на α -кетоглутарат – метаболіт, критичний для клітинного метаболізму та епігенетичних програм [11]. Мутація змінює функцію ферменту: він починає продукувати 2-гідроксиглутарат – онкометаболіт, що в нормі в клітині не накопичується і порушує епігенетичну регуляцію геному [12].

Логіка таргетної терапії тут принципово інша, ніж при класичних онкогенах: пухлинні клітини не вбивають – у них відновлюють нормальні епігенетичні програми та метаболізм.

Найчастішою *IDH1*-мутацією при гліомах є заміна R132H, для ідентифікації якої розроблено специфічне антитіло. Її частка серед мутацій *IDH1/2* сягає близько 90% (за окремими даними – у діапазоні 62-93%) [13], і саме тому першим кроком слугує імуногістохімія (ІГХ) на R132H. Логіка інтерпретації тут чітка. Повністю або частково позитивне забарвлення підтверджує наявність мутації, і подальше генетичне дослідження стає непотрібним. Натомість негативний або невизначений результат не виключає гліоми з мутацією *IDH1/2*: антитіло розпізнає лише R132H і не виявляє ні рідкісніших замін у кодоні 132 гену *IDH1* (R132C, R132G, R132S, R132L та інші), ні мутацій кодона 172 гену *IDH2* – насамперед R172K, характерної передусім для олігодендрогліом. Тому за негативної ІГХ у пацієнта з морфологічною картиною дифузної гліоми показане секвенування, яке має охоплювати гарячі точки обох генів – *IDH1* і *IDH2*. Виявити такі точкові заміни здатна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) і секвенування наступного покоління (NGS) [14].

За підтвердженої мутації *IDH1/2* діагностика розгалужується: статуси *ATRX* і *TP53* орієнтують між астроцитомою та олігодендрогліомою, для олігодендрогліоми підтверджують коделецію 1p/19q, а для астроцитом бажано визначити делецію *CDKN2A/B* як важливий прогностичний маркер.

Розбіжності між ідеальними алгоритмами і реальністю залишаються відчутними: більшість лабораторій спроможна виконати лише морфологію, частина має базову або нейроспецифічну ІГХ, і лише деякі – молекулярні методи.

Зарадити цьому можуть ресурсно орієнтовані рекомендації Азійсько-Океанійського товариства нейропатології (AOSNP-ADAPTR), що описують рівні лабораторій від RLI (тільки морфологія) до RLV (NGS) і дають змогу навіть лабораторії з обмеженими можливостями надавати стандартизовані рекомендації щодо подальших досліджень [14]. Попри прагнення до ідеальних діагностичних алгоритмів, для клініциста ключовим є поточний звіт, який має бути максимально інформативним і практичним.

Системна терапія: ворасиденіб і дослідження INDIGO



Сучасні підходи до терапії гліом розглянула у своїй доповіді **Оксана Володимирівна Земскова**, доктор медичних наук, лікар з радіаційної онкології, завідувач відділення променевої терапії ДНП «НДСЛ «Охматит» МОЗ України», професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний науковий співробітник відділу інтегрованої нейроонкології та радіонейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (Київ), окресливши їх еволюцію – від полярних стратегій минулого до прецизійної терапії на основі молекулярного профілю.

Згідно з класифікацією BOO3 2021 р., виділяють дві основні нозології LGG – олігодендрогліому та астроцитому. Для обох цих пухлин наявність *IDH*-мутації є ключовим молекулярним маркером, що визначає діагноз, прогноз і є важливою терапевтичною мішенню [11]. Механізм онкогенезу зводиться до накопичення 2-гідроксиглутарату, конкурентного інгібування TET (ten-eleven translocation) та гістонових деметилаз, глобального гіперметилування ДНК (gCIMP), блокади диференціювання й активації проліферації з надекспресією онкогенів, зокрема рецепторів тромбоцитарного фактора росту, альфа (PDGFRA).

Обмеження традиційної хімієпроменевої терапії доповідка проілюструвала даними RTOG 9802 (PCV + променева терапія): медіана загальної виживаності (ЗВ) зросла з 7,8 року до 13,3 (відношення ризиків (BP) 0,59; $p = 0,003$; медіана спостереження – 11,9 року) [16] – суттєво, але без виліковування. Наслідком опромінення головного мозку й алкілувальних агентів є кумулятивна токсичність – незворотна когнітивна деградація, ендокринні та судинні зміни, мієлосупресія, хронічна втома, ризик вторинних пухлин, що особливо критично для молодшої когорти.

Логічним кроком стало створення *IDH*-інгібіторів – класу, який добре долає гематоенцефалічний бар'єр, що для нейроонкології є рідкісною перевагою [17]. Ворасиденіб – пероральний подвійний інгібітор *IDH1/2*: блокуючи мутантний фермент, він знижує рівень 2-гідроксиглутарату, відновлює деметилування гістонів і сприяє термінальному диференціюванню пухлинних клітин.

Ефективність ворасиденібу вперше продемонстровано в дослідженні INDIGO (NCT04164901) – рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні III фази [18]. До нього було залучено 331 пацієнта із 92 медичних центрів Північної Америки, Європи та Японії; 168 хворих отримували ворасиденіб 40 мг/добу, 163 – плацебо, а первинною точкою була безрецидивна виживаність (БВ) за оцінкою незалежного радіологічного комітету (BIRC, критерії RANO-LGG).

Завдяки терапії ворасиденібом ризик прогресування знизився на 65% (BP 0,35; 95% ДІ 0,25-0,49; $p < 0,0001$), а ризик наступного втручання – на 74% (BP 0,26; 95% ДІ 0,15-0,43; $p < 0,0001$), темп росту пухлини становив –1,3% проти +14,4% у групі плацебо [19].

Оновлені дані підтвердили стійкість терапевтичного ефекту: через 12 та 24 місяці БВ становила 77,3 та 58,8% у групі ворасиденібу порівняно із 47,3 та 26,2% у групі плацебо. Наступного втручання не потребували 90,3 та 80,3% пацієнтів у групі ворасиденібу проти 74,9 та 41,4% у групі плацебо відповідно.

Клінічно значущою проблемою під час менеджменту пацієнтів із гліомами є контроль судом. За даними, представленими

у 2026 р. на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO), ворасиденіб знижував частоту судом приблизно на 80%: співвідношення частоти нападів на пацієнторік становило 0,20 (95% ДІ 0,08-0,52; $p = 0,0008$) [20]. Профіль безпеки залишався керованим: будь-яке побічне явище зафіксовано у 98,8% проти 95,1% у групі, що приймала плацебо, явища ≥ 3 ступеня — у 26,9% проти 16,0%, підвищення аланінаміно-трансферази (АЛТ) — у 10,2% проти 1,2%, без жодного летального випадку, пов'язаного з токсичністю.

Ключовим ризиком є гепатотоксичність: підвищення АЛТ спостерігали у 58% пацієнтів, ступінь 3/4 — у 9-10%, з медіаною часу до підвищення 57 днів; двоє пацієнтів відповідали критеріям закону Хая. Це визначає режим моніторингу функції печінки: до початку терапії та кожні два тижні впродовж перших двох місяців, далі щомісяця протягом двох років, із тимчасовою відміною при АЛТ $\geq 5 \times$ верхньої межі норми (ВМН) і перманентною — при $\geq 20 \times$ ВМН або відповідно до закону Хая. Затверджене FDA 2024 р. та EMA 2025 р. дозування становить 40 мг/добу для пацієнтів ≥ 40 кг (зі зниженням до 20 і 10 мг) і 20 мг/добу для пацієнтів < 40 кг. Загалом менш ніж 5% хворих припинили терапію через токсичність.

Оновлені аналізи, представлені на конгресах ASCO та SNO у 2025-2026 рр., підтвердили вплив на якість життя: ризик погіршення за загальною шкалою FACT-Bg знизився на 62% (BP 0,38; $p = 0,0435$), а за підшкалою специфічних симптомів пухлин мозку — на 68% (BP 0,32; $p = 0,0263$).

Ворасиденіб уже внесено до настанов NCCN 2026. Запропонований алгоритм лікування передбачає три сценарії для олигодендрогліоми чи астроцитомы Grade 2 [21]: після тотальної резекції — спостереження або ворасиденіб; у разі залишкової чи рецидивної хвороби, що не потребує негайної хіміє- чи променевої терапії, — ворасиденіб; для групи високого ризику — променева терапія з подальшою схемою PCV (прокарбазин, ломустин, вінкристин) або темозоломідом.

Спектр клінічних досліджень IDH-інгібіторів у разі гліом активно розширюється й охоплює ворасиденіб у моно- та комбінованому режимах (з темозоломідом, пембролізумабом), а також інші молекули — сафусиденіб і олутасиденіб. Невирішеними залишаються питання щодо взаємодії з променевою терапією, екстраполяції на пацієнтів високого ризику й випадків делеції *CDKN2A/B*, оптимальний час старту й тривалість, «феномен рикошету» у разі раптової відміни, механізми набуті резистентності та роль МР-спектроскопії для вимірювання 2-гідроксиглутарату *in vivo* [22].

Променева терапія: коли, кому і як



На завершення Ольга Святославівна Сілаєва, радіаційний онколог, лікар-онколог, керівник Центру променевої терапії клініки «Оберіг», співзасновниця Асоціації радіаційних онкологів України RadOnc.UA, розглянула роль променевої терапії в новій парадигмі лікування пацієнта із гліомою.

Маршрут пацієнта з гліомою Grade 2 із мутацією *IDH1/2* починається з оцінювання можливості безпечної резекції та визначення потреби в післяопераційному лікуванні; саме на цьому етапі постає питання про роль ранньої променевої чи хімієтерапії та про ворасиденіб як альтернативу.

Межа, яка раніше чітко відділяла пацієнтів, що потребують хімієпроменевої терапії, від решти, сьогодні змістилася.

Історично високий ризик визначали за шкалами Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC; вік ≥ 40 років, діаметр пухлини ≥ 6 см, перетин середньої лінії, астроцитарна гістологія, передопераційний неврологічний дефіцит; високий ризик — за наявності ≥ 3 фактори) [23] та Групи радіаційної онкології (RTOG) (вік ≥ 40 років і неповна резекція; високий ризик — уже за наявності одного фактора) [24]. В епоху молекулярної діагностики відбувається перегляд цих критеріїв: на перший план виходять молекулярні чинники (*IDH*, *1p/19q*, *CDKN2A/B*) та обсяг видалення, тоді як вік понад 40 років вже не є самостійним фактором ризику [25-27].

Вік — не фактор ризику. Це провідний меседж зустрічі мультидисциплінарної команди конгресу ESTRO. Уніфікованих критеріїв високого ризику поки немає, і ця невизначеність прямо перегукується з нерозв'язаним питанням щодо групи високого ризику.

Докази ефективності променевої терапії лишаються вагомими. У дослідженні EORTC 22845 (311 пацієнтів) рання променева терапія порівняно з вичікувальною тактикою покращила медіану БВ (BP 0,59; 95% ДІ 0,45-0,77), але не вплинула на ЗВ [28]. Променева терапія дієва і щодо судом, на які страждають 30-75% пацієнтів із гліомами: за метааналізом Коеккоєк J. та співавт. (24 публікації, 10 — із застосуванням променевої терапії), зниження частоти нападів щонайменше на 50% досягнуто у $\geq 72\%$ хворих, незалежно від радіологічної відповіді [29].

Доказова база хімієтерапії ґрунтується на дослідженнях, що демонструють перевагу щодо ЗВ. У CATNON медіана виживаності у разі *IDH*-мутантної анапластичної астроцитомы зросла з 78 до 117 місяців на тлі темозоломід (BP 0,48; 95% ДІ 0,35-0,67; $p < 0,0001$) [30]; у EORTC 26951 при анапластичній олигодендрогліомі додавання PCV до променевої терапії подовжило медіану з 11 до 14 років (BP 0,60; 95% ДІ 0,35-1,03) [31]; у RTOG 9802 для *IDH*-мутантної астроцитомы завдяки ад'ювантній схемі PCV медіана збільшилася з 4,3 до 11,4 року (BP 0,38; 95% ДІ 0,18-0,84) [16]. Цей синергізм доповідка узагальнила формулою $1 + 1 = 3$, нагадавши, що пацієнтові з гліомою Grade 2, який отримує променеву терапію, слід додавати хімієтерапію.

Прогноз для цих пацієнтів вимірюють роками: для олигодендрогліоми Grade 2 із коделецією *1p/19q* і БВ, і ЗВ перевищують 14 років, для *IDH*-мутантної астроцитомы становлять 10,4 і 11,4 року відповідно [32]. Така тривалість життя робить особливо вагомими віддалені наслідки лікування. Нейрокогнітивний дефіцит після опромінення формується через вразливість гіпокампа зі зниженням нейрогенезу, ураження білої речовини, пошкодження мікросудин із лейкоенцефалопатією та нейрозапалення [33], а об'єктивно оцінити ці наслідки складно. Для більшості опорних досліджень із променевої терапії пацієнтів набирали ще в «домолекулярну еру» (1985-2015), що є додатковою підставою переглянути старі критерії.

Сама променева терапія еволюціонувала у бік меншої токсичності. Згідно з результатами досліджень EORTC 22844 (379 пацієнтів; 45 проти 59,4 Гр) і NCCTG-RTOG-ECOG (203 пацієнти; 50 проти 64,8 Гр), вища доза не дає переваги ні щодо БВ, ні щодо ЗВ [34, 35], тож для *IDH*-мутантних гліом Grade 2 доза має становити максимум 45-50 Гр: вища доза не покращує результату, а лише збільшує токсичність. Відступи (CTV) послідовно зменшувалися: від опромінення всього мозку у часи застосування традиційних методів та полів 2-3 см на КТ-плануванні до 1-2 см на тлі МРТ-планування, 1 см для *IDH*-мутантних гліом Grade 2 і 0,5-1 см за адаптивних технік, що спираються на MR-Linac і DTI. Водночас переважна більшість рецидивів (близько 82% у межах CTV проти 92% у межах 95% ізодози) виникає центрально, у межах мішені, тоді як за межами відступу в 1 см рецидиви трапляються менш ніж у 20% випадків, що є аргументом на користь конформного, а не розширеного опромінення [36]. Сучасні методики променевої терапії з модульованою інтенсивністю (IMRT) і об'ємно-модульована дугова терапія (VMAT), зокрема некомпланарні, дають змогу і далі мінімізувати дозове навантаження на здорові тканини, а протонна терапія хоч і не покращує виживаності, але знижує токсичність завдяки зменшенню нейрокогнітивних наслідків.

Отже, ворасиденіб не заміняє променевої терапії, а розширює терапевтичні можливості, даючи змогу відтермінувати або навіть уникнути хімієпроменевої терапії для реально відібраної категорії пацієнтів. Проте променева терапія зберігає своє ключове значення в комплексному лікуванні *IDH*-мутантних гліом. Вибір оптимальної тактики лікування є складним і завжди потребує мультидисциплінарного підходу та індивідуального врахування всіх доступних сучасних терапевтичних опцій. Тривають дослідження ворасиденібу — подвійного інгібітора *IDH1/2* — на всіх етапах ведення: від уперше діагностованих пухлин (INDIGO) до підтримки після хімієпроменевої терапії (VIGOR, VORTEX, IDHEAL4U) та рецидиву (VICTORY, комбінація з пембролізумабом), зокрема й для *IDH*-мутантних астроцитом Grade 4.

Мультидисциплінарне обговорення: розбір клінічних випадків

Симпозіум завершився інтерактивним консиліумом із голосуванням аудиторії, у межах якого команда розібрала два клінічні випадки *IDH*-мутантних гліом.

Клінічний випадок 1.

Жінка 23 років. Під час обстеження щодо безпліддя виявлено утворення в лівій тім'яній ділянці. За місцем проживання його помілювало визначили як арахноїдальну кісту. Контрольний огляд через рік підтвердив ріст і гліальну природу пухлини, виконано супратотальну резекцію. Гістологічно — *IDH*-мутантна астроцитомы; із клінічних проявів збереглася втрата чутливості в трьох пальцях правої руки.

Голоси аудиторії щодо подальшої тактики розділилися між *IDH*-інгібітором, хімієпроменевою терапією та динамічним спостереженням. Команда дійшла згоди щодо спостереження з МРТ кожні 6 місяців: повне видалення пухлини, молодий вік, відсутність судом і репродуктивні плани пацієнтки переважили, тим паче що вік вже не вважають критерієм ризику, а така тактика узгоджується з рекомендаціями NCCN та EANO. Пролунала й альтернативна думка на користь самостійної променевої терапії без хімієтерапії. О. Сілаєва визнала доведену перевагу комбінованого лікування, але зарахувала пацієнтку до групи спостереження. На момент обговорення пухлина не прогресувала вже три роки.

Клінічний випадок 2

Чоловік 37 років з *IDH*-мутантною астроцитомою Grade 2 (за гістологічними критеріями). Операція в 2016 р. із подальшим опроміненням і хімієтерапією, реоперація в 2019-му; за обраної тактики спостереження 2021 р. з'явилися ознаки рецидиву, а до 2023-го — прогресування.

Ключове питання дискусії: чи могло б раннє призначення *IDH*-інгібітора після повторної операції знизити ризик рецидиву? Оскільки пацієнт уже отримував променеву терапію, повторне опромінення потребує особливої обережності, тож вибір зміщується до *IDH*-інгібітора або хімієтерапії, а у разі рішення на користь променевої терапії — до принципово іншої схеми.

Отже, хірургію на сьогодні розглядають як частину мульти-модального лікування, а роль нейрохірурга еволюціонує від суто технічної до стратегічної. Молекулярна діагностика з визначенням статусу *IDH1/2* перетворилася з опції на основу клінічних рішень, і навіть лабораторії з обмеженими ресурсами можуть діяти за стандартизованими рекомендаціями. Системна таргетна терапія ворасиденібом змінює природну траєкторію *IDH*-мутантних гліом, а променеву терапію, що залишається незамінною, можна відтермінувати для певних пацієнтів. Ці досягнення підкреслюють важливість переходу до персоналізованої онкології, де інтеграція хірургії, молекулярної діагностики та нових терапевтичних агентів дає змогу оптимізувати лікування і значно покращити прогноз для пацієнтів з *IDH*-мутантними гліомами. Доповідачі погодилися, що найкраще рішення для ведення пацієнтів із LGG здатна забезпечити саме мультидисциплінарна команда.

Література — в редакції
Захід проведено за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».
Підготовлено на замовлення ТОВ «Серв'є Україна».
Підготувала **Олена Речмедіна**
OncoST-NonP-C1-2 (2026-2028)-49



**Віддані
терапевтичному
прогресу
задня задоволення
потреб пацієнтів**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41. За додатковою інформацією
відвідайте сайт: www.servier.ua.
Copyright © 2026
ТОВ «Серв'є Україна».
OncoST-NonP-C1-2
(2024-2026, 2 years)-33

SERVIER
moved by you

Ефективність у дії: 1 ін'єкція на 3 або 6 місяців для персоналізованої терапії, заснованої на понад 40 роках досвіду в реальній клінічній практиці



 **Диферелін®**
трипторелін

Скорочена Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДИФЕРЕЛІН® (DIPHERELINE®) 11,25 мг

Склад: діюча речовина: трипторелін; 1 флакон містить триптореліну памоат, що відповідає триптореліну 11,25 мг. **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій (внутрішньом'язових або підшкірних) пролонгованого вивільнення. **Фармакотерапевтична група.** Аналоги гонадотропін-рилізінг гормону. Код АТХ L02A E04. **Показання.** Лікування високоризикованого локалізованого або місцевопоширеного раку передміхурової залози, у поєднанні з радіотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Особливості застосування.** У дорослих пацієнтів застосування аналогів ГнРГ може призвести до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що підвищує ризик розвитку остеопорозу. Слід з обережністю призначати цей лікарський засіб пацієнтам, які лікуються антикоагулянтами, через ризик виникнення гематом у місці ін'єкції.

Спосіб застосування та дози. **Рак передміхурової залози:** одна внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція Диферелін® (11,25 мг) кожні 3 місяці. **Побічні реакції.** Згідно з даними лікування іншими агоністами ГнРГ або після хірургічної кастрації, побічні реакції, що спостерігаються найчастіше та пов'язані з терапією триптореліном, виникли внаслідок очікуваної фармакологічної дії. Ці ефекти включали гарячі припливи та зниження лібідо. За винятком імуноалергічних реакцій (рідко) та реакцій в місці ін'єкції (< 5%), усі побічні явища відомі як такі, що пов'язані зі змінами рівнів тестостерону. Дуже часто: Зниження лібідо, парестезія нижніх кінцівок, астенія, розлади сну, головний біль, гарячі припливи. Часто: Нудота, біль у животі, дискомфорт у животі, анемія, гіперчутливість, Запаморочення, головний біль, депресія, втрата лібідо, зміни настрою. **Категорія відпуску.** За рецептом. **РП** № UA/9454/01/01. **Виробник.** ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/IPSEN PHARMA BIOTECH. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Парк д'актівіте дю Плато де Сін, департаментська дорога № 402, 83870 СІНЬ, Франція.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДИФЕРЕЛІН® (DIPHERELINE®) 22,5 мг

Склад: діюча речовина: трипторелін; 1 флакон містить триптореліну ембонату 31 мг, еквівалентно триптореліну 22,5 мг. **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення. **Фармакотерапевтична група.** Аналоги гонадотропін-рилізінг гормону. Код АТХ L02A E04. **Показання.** Лікування місцевопоширеного або метастатичного гормонозалежного раку передміхурової залози. Лікування високоризикованого локалізованого або місцевопоширеного раку передміхурової залози, у поєднанні з радіотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Особливості застосування.** У рідкісних випадках терапія агоністами ГнРГ може виявити раніше не зафіксовану гонадотропну аденому гіпофіза. У таких пацієнтів може проявлятися гіпофізарна апоплексія, що характеризується раптовими головними болями, блюванням, порушеннями зору та офтальмоплегією. Існує підвищений ризик розвитку депресії (що може бути тяжкою) у пацієнтів, що проходять лікування агоністами ГнРГ, зокрема триптореліном. З урахуванням цього пацієнтів потрібно проінформувати та забезпечити належним лікуванням в разі появи симптомів.

Спосіб застосування та дози. **Рак передміхурової залози.** Рекомендована доза препарату Диферелін® (22,5 мг) становить 22,5 мг триптореліну (1 флакон), яку вводять кожні шість місяців (кожні двадцять чотири тижні) у вигляді одноразової внутрішньом'язової ін'єкції. Побічні реакції. У зв'язку з тим, що пацієнти з місцевопоширеним чи метастатичним гормонозалежним раком передміхурової залози зазвичай є особами літнього віку та мають інші захворювання, що часто зустрічаються у пацієнтів цієї вікової групи, у більш ніж 90% хворих, які брали участь у клінічних дослідженнях, спостерігалися небажані явища та часто було складно дати оцінку причинно-наслідковому зв'язку. Згідно з даними лікування іншими агоністами ГнРГ або після хірургічної кастрації побічні реакції, що спостерігаються найчастіше та пов'язані з терапією триптореліном, виникли внаслідок очікуваної фармакологічної дії. Ці ефекти включали припливи та зниження статевого потягу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **РП** № UA/9454/01/02. **Виробник.** ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/IPSEN PHARMA BIOTECH. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Парк д'актівіте дю Плато де Сін, департаментська дорога № 402, 83870 СІНЬ, Франція.

За додатковою інформацією звертайтеся до компанії Іпсен в Україні за адресою: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська 27-Т.
Тел.: +38 044 502 65 29. Повідомити про небажане явище Ви можете за телефоном: +38 044 502 65 29,
або на e-mail: pharmacovigilance.ukraine@ipsen.com. Запитати медичну інформацію про лікарські засоби компанії Іпсен
Ви можете за телефоном: +38 044 502 65 29, або на e-mail: medinfo.ukraine@ipsen.com.
Повідомити про скаргу на якість лікарських засобів компанії Іпсен Ви можете за телефоном:
+38 044 502 65 29, або на e-mail: product.complaints.ua@ipsen.com.

 **IPSEN**

Сучасні тенденції андрогенної деприваційної терапії пацієнтів із раком передміхурової залози

Науково-практична конференція UKRAINE ONCO GLOBAL – 2026, що відбулася 24 квітня, об'єднала онкологів, урологів і суміжних фахівців для обговорення сучасних підходів до діагностики і лікування злоякісних новоутворень, насамперед пухлин уrogenітальної системи. У межах заходу з доповіддю «Сучасні тенденції андрогенної деприваційної терапії пацієнтів із раком передміхурової залози» виступив кандидат медичних наук Сергій Іванович Приндюк, лікар-онколог, хірург-уролог, завідувач Центру сучасної урології лікарні ізраїльської онкології LISOD (Київ).

Андрогенна деприваційна терапія (АДТ) лишається основою системного лікування раку передміхурової залози (РПЗ) на всіх стадіях – від локалізованої форми через місцевопоширену до метастатичної. На пізніх етапах до гормональної терапії додають хіміотерапію (доцетаксел, кабазитаксел), сіпудейцел-Т та інгібітори андрогенового сигналу – ензалутамід, абіратерон, даролутамід, апалутамід, олапариб.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU) 2025 р., потрібен моніторинг не лише простатоспецифічного антигену (ПСА), а й рівня тестостерону. Кастраційний рівень визначено як < 20 нг/дл (0,7 нмоль/л), причому кращі результати лікування показано для тестостерону < 20 нг/дл порівняно з < 50 нг/дл (EAU, 2025). Тестостерон рекомендовано вимірювати рутинно 1 раз на 3–6 місяців; у разі втрати кастраційного рівня розглядають перехід на інший агоніст або антагоніст лютенізуєчого гормон-рилізинг-гормону (ЛГРГ) чи хірургічну кастрацію, а супресію продовжують і після розвитку кастраційної резистентності (EAU, 2025).

Глибину відповіді відображає показник загальної виживаності (ЗВ). Зниження ПСА ≤ 4 нг/мл через 7 місяців на фоні АДТ асоціюється з кращою ЗВ: медіана становила 75 місяців при ПСА < 0,2 нг/мл, 44 місяці при 0,2–4 нг/мл і 13 місяців при ПСА > 4 нг/мл (p < 0,0001) (Hussain M., 2006).

Надир тестостерону впливає на канцерспецифічну виживаність і час до розвитку кастраційно-резистентного РПЗ (КРРПЗ). Низький надир (< 20 нг/дл) протягом першого року гормональної терапії пов'язаний із вищою канцерспецифічною виживаністю; для часу до кастраційної резистентності відношення ризиків у групі 0,7–1,7 нмоль/л проти ≤ 0,7 нмоль/л становило 1,41 (95% ДІ 1,07–1,84), а в групі ≥ 1,7 нмоль/л – 1,91 (95% ДІ 1,11–3,29) (Klotz L., 2015). Відтермінування переходу в кастраційно-резистентну фазу лишається метою лікування гормоночутливого раку. На значенні надиру наголошував канадський дослідник Лоренс Клотц (Klotz L., 2023).

Було проведено ретроспективний об'єднаний аналіз трьох проспективних досліджень ІІ фази, щоб оцінити усі форми препарату Диферелін® у пацієнтів із прогресуючим РПЗ у Південній Африці (intention-to-treat, n = 592) (Klotz L., 2023). Були залучені пацієнти зі стадіями Т3–4NхMх, ТхN1–3Mх або ТхNхM1 чи зростанням ПСА після неефективної місцевої терапії, з первинним тестостероном > 5 нмоль/л, індексом Карновського > 40 та очікуваною тривалістю життя > 18 місяців. Первинними кінцевими точками були загальна та хворобоспецифічна виживаність (Klotz L., 2023).

За формами випуску препарату Диферелін® їх розподілили на три групи: 301 пацієнт отримував 3,75 мг (1М), 171 – 11,25 мг (3М) і 120 – 22,5 мг (6М). Середній вік пацієнтів становив 70,6 року, індекс маси тіла (ІМТ) – 25,4 кг/м², первинна концентрація тестостерону – 13,0 нмоль/л, а 91% мав стадію Т3–4. Стратифікацію проводили за глибиною пригнічення тестостерону: < 0,35; 0,35–0,7; 0,7–1,7 та ≥ 1,7 нмоль/л (Klotz L., 2023).

Імовірність ЗВ протягом 1–518 днів була вищою в групі з найнижчим надиром тестостерону – < 0,35 нмоль/л (< 10 нг/дл): 0,975 на 169-й день і 0,941 на 337-й проти 0,807 і 0,726 у групі 0,35–0,7 нмоль/л (≥ 10 нг/дл до < 20 нг/дл). За хворобоспецифічною виживаністю зберігалася чисельна перевага, проте різниця між групами не досягла статистичної значущості (log-rank p = 0,08); аналіз чутливості об'єднаних груп показав кращий результат зі зниженням надиру (p = 0,03 для днів 1–518 і p = 0,005 для днів 1–262) (Klotz L., 2023).

Загалом 96% пацієнтів (570/592) досягли рівня тестостерону ≤ 10 нг/дл, ще 3,2% (19/592) – у межах 10–20 нг/дл (рисunek). Досягнення нижчого надиру тестостерону було асоційоване зі статистично значущим покращенням ЗВ

у загальній об'єднаній популяції пацієнтів, які отримували трипторелін 3,75 мг, 11,25 мг або 22,5 мг (Klotz L., 2023).

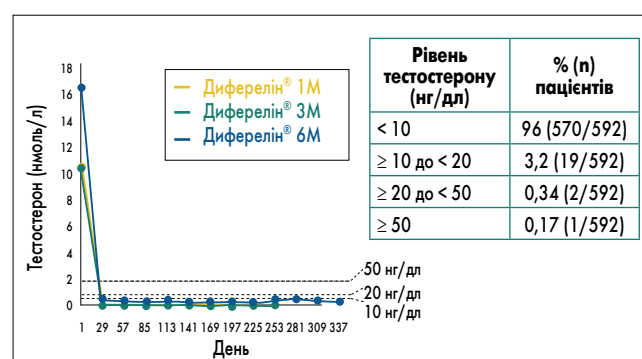
Згідно з результатами дослідження G.P. Ploussard et al. (2013), зіставлення форм триптореліну показало досягнення кастраційного рівня на 29-й день у 92,7% (3,75 мг), 97,7% (11,25 мг) і 97,5% (22,5 мг) пацієнтів з утриманням протягом 2–9 місяців на рівні близько 94% для всіх форм; середнє зниження ПСА через 9 місяців становило 96–98% (Ploussard G.P., 2013).

Шестимісячна форма триптореліну 22,5 мг забезпечує стабільне зниження тестостерону без проривів: кастраційний рівень зафіксовано у 97,5% пацієнтів уже на 29-й день, а ефективну підтримку протягом року – у 93% (Lundstrom E.A., 2009). Повна десенсибілізація гіпофіза після другої ін'єкції підтверджена відсутністю стимуляції лютенізуєчого гормону у 98,3% і підвищенням тестостерону у 96,7% пацієнтів (n = 120) (Lundstrom E.A., 2009). У дослідженні TriptoCare (n = 321) кастраційний рівень < 50 нг/дл через 1, 3 і 6 місяців спостерігали більш ніж у 90% чоловіків із місцевопоширеним та метастатичним раком, а медіана ПСА знижувалася приблизно із 45 до 1 нг/мл до шостого місяця (Martinez-Pineiro L., 2014).

Аналоги ЛГРГ різняться амінокислотою в положенні 6: заміна на D-Тр надає триптореліну довшого періоду напіввиведення, у 100 разів вищої спорідненості до рецептора порівняно з ендегенним ЛГРГ та стійкості до ферментативного розщеплення. Період напіввиведення триптореліну становить 7,6 години проти 2–4 годин у гозереліну та лейпрореліну, а відносна спорідненість до рецептора – 100 проти 50 (Lepor H., 2005; EMA, 2021; Muller F.O., 1997). У розвитку метастатичного раку на сигнальний шлях андрогенового рецептора припадає 50–71%, на шлях PI3K/AKT – 49–52%, на репарацію ДНК – 18–23%, шлях WNT – 12–18%, клітинний цикл – 3–35% (Shevrin D.H., 2016; Carver B.S., 2011; Ikeda S., 2019; Robinson D., 2015).

За непрямым порівнянням прориви тестостерону при терапії триптореліном траплялися рідше – 6,7% проти 10,5% (гозерелін), 11,5% (лейпрорелін внутрішньом'язово) і 23,9% (лейпрорелін підшкірно) (Wilke D., 2018). За глибиною зниження тестостерону показники зіставні: орхідектомія – 96%, дегарелікс – 97%, гозерелін – 92%, лейпрорелін – 91%, трипторелін – 90%; за часткою зниження ПСА через 3 місяці – 91, 92, 87, 85 і 86% відповідно (Merseburger A.S., 2016; Doehn C., 2009).

У відкритому багатоцентровому рандомізованому дослідженні ефективності препарату Диферелін® 6М частка пацієнтів щонайменше з одним небажаним явищем була нижчою для триптореліну – 56% проти 64% для лейпрореліну, а місцеві реакції – 6,7% проти 11,8% (внутрішньом'язово) і 15,3% (підшкірно) (Bolton E.M., 2018; Amo F.H., 2010). За зведеними даними, серцево-судинні події становили 28% (орхідектомія), 30% (трипторелін і лейпрорелін), 35% (гозерелін) і 18% (дегарелікс); припливи – 75, 80, 85, 80 і 60%; психоемоційні розлади – 22, 28, 30, 27 і 13% відповідно. Найнижчі серцево-судинні та психоемоційні показники зафіксовано для дегареліксу.



Рисunek. Середні зміни рівня тестостерону від первинного залежно від лікарських форм препарату Диферелін® (Klotz L., 2023)



С.І. Приндюк

Перед променевою терапією АДТ застосовують для зменшення об'єму передміхурової залози. У порівняльному дослідженні J.M. Kuhn et al. (1997) трипторелін зменшував об'єм на 50,5% (із 40,2 до 19,9 мл) проти 14% для лейпрореліну (Kuhn J.M., 1997); за іншими зведеними даними найбільше зменшення давав дегарелікс – 38% (час до ефекту – 4 тижні), далі орхідектомія (35%), лейпрорелін (32%), трипторелін (31%) і гозерелін (30%). Чітких переваг неoad'ювантного режиму над супутнім немає, тому застосовують обидва. Хірургічна кастрація зберігає своє місце в лікуванні поширеного РПЗ, а вибір методу залежить від досвіду клініки, бажання пацієнта і конкретної клінічної ситуації.

Дозування препарату Диферелін® 6М зручне для пацієнтів проміжного несприятливого ризику, яким, згідно з настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 5.2026), призначають променеву терапію з коротким курсом АДТ тривалістю 4–6 місяців (NCCN, 2026). Результати дослідження GETUG-AFU 16 (ІІІ фаза, спостереження 112 місяців) підтвердили ефект короткої АДТ за сальважної променевої терапії після радикальної простатектомії (Carrig S., 2019). У дослідженні RTOG 0534 SPPORT (n = 1792) додавання короткого курсу та опромінення тазових лімфовузлів підвищувало 5-річну безрецидивну виживаність до 87,4% проти 81,3 і 70,9% (Terlizzi M., 2023). У дослідженні FORMULA-509 (n = 345) інтенсифікація шестимісячної депривації абіратероном чи апалутамідом покращувала ЗВ – ВР 0,32 (95% ДІ 0,13–0,84; p = 0,02) приблизно на 20% (Nguyen P.L., 2026).

Серед переваг препарату Диферелін® 6М – менша кількість візитів до лікарів без втрати контролю ПСА, кращий комплаєнс і одна ін'єкція замість кількох, що підтверджено даними дослідження DESERVE та інших спостережень (Cornford P., 2018).

Результати клінічних досліджень стосуються відібраних пацієнтів, тоді як у практиці переважають хворі із супутньою патологією. На конгресі EAU26 (Лондон) порушували такі питання, як серцево-судинна токсичність, вплив депривації на мінеральну щільність кісток із потребою остеоденситометрії та контролю кальцію, а також міжлікарська взаємодія: майже всі пацієнти з КРРПЗ отримують супутню терапію (атенолол, лозартан, клопидогрель, ривароксабан, розувастатин тощо).

Отже, глибина і стабільність пригнічення тестостерону залишаються визначальним чинником результатів лікування поширеного РПЗ: досягнення надиру < 10 нг/дл, яке у ретроспективному аналізі зареєстровано у 96% пацієнтів, супроводжувалося покращенням ЗВ. Шестимісячна форма препарату Диферелін® 22,5 мг забезпечує швидке досягнення кастраційного рівня тестостерону (у 97,5% пацієнтів уже на 29-й день) та його стабільне утримання без проривів упродовж усього міждозового інтервалу, що дає змогу провести короткий курс АДТ однією ін'єкцією і є зручним за дефінітивної променевої терапії пацієнтам проміжного ризику.

Підготував Максим Голуб

①



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 2026. Всі права захищені.

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



05/2026
①

VV-MEDMAT-138208
На правах реклами

BrECADD у першій лінії терапії лімфому Ходжкіна: ефективність і переносимість ПЕТ-керованої стратегії

Автори рандомізованого багатоцентрового дослідження III фази HD21 порівнювали режим BrECADD (брентуксимаб ведотин, етопозид, циклофосфамід, доксорубіцин, дакарбазин, дексаметазон) зі стандартним eBEACOPP у первинному лікуванні класичної лімфому Ходжкіна (ЛХ) із поширеними стадіями за індивідуалізованою стратегією, керованою позитронно-емісійною томографією після двох циклів (ПЕТ-2). Серед 1482 пацієнтів інтенційної популяції застосування BrECADD забезпечило нижчу частоту захворюваності, пов'язаної з лікуванням (treatment-related morbidity – TRMB) – 42% проти 59% та вищу, 4-річну, виживаність без прогресування (ВБП) – 94,3% проти 90,9%; відносний ризик (ВР) прогресування 0,66 – за зіставної загальної виживаності (ЗВ) близько 98%. Перевага BrECADD полягає у зменшенні гематологічної токсичності, нижчій потребі в трансфузіях, меншій частоті та тяжкості периферичної сенсорної нейропатії, а також значно кращому відновленню гонадної функції в чоловіків і жінок. Заміна прокарбазину дакарбазином супроводжувалася нижчою частотою вторинних мієлоїдних новоутворень – вторинного мієлодиспластичного синдрому та гострого мієлоїдного лейкозу, що свідчить про обмежений генотоксичний потенціал режиму. Вторинний аналіз фертильності підтвердив 4-річне відновлення фолікулостимулювального гормону (ФСГ) в 95% жінок і 86% чоловіків після BrECADD проти 73 і 39% після eBEACOPP і більшу вірогідність стати батьками. Окрема когорта II фази продемонструвала здійсненність і ефективність ПЕТ-керованого BrECADD у літніх пацієнтів 61-75 років без летальності, пов'язаної з лікуванням. Це переконлива сукупність даних, щоб обґрунтовувати позиціонування BrECADD як одного з пріоритетних режимів першої лінії, вона відображена в чинних рекомендаціях Європейської спілки медичних онкологів (ESMO) і Національної онкологічної мережі США (NCCN).

Класична ЛХ із поширеними стадіями вражає переважно молодих дорослих із медіаною віку близько 30 років і належить до пухлин із високим потенціалом вилікування. Інтенсифікований режим eBEACOPP (ескальовані дози блеоміцину, етопозиду, доксорубіцину, циклофосфаміду, вінкристину, прокарбазину та преднізону) забезпечує найвищу частоту первинного вилікування, проте ціною тяжких і потенційно позитивних токсичних наслідків – органної дисфункції, гонадотоксичності та безпліддя, периферичної нейропатії, вторинних новоутворень [1]. Ці ризики слід враховувати, коли йдеться про співвідношення користі та шкоди в молодій популяції з нереалізованими репродуктивними планами.

Поверхневий білок CD30 конститутивно експресується на високому рівні в клітинах класичної ЛХ, через що стає привабливою терапевтичною мішенню. Антитіло-лікарський кон'югат брентуксимаб ведотин поєднує анти-CD30-антитіло з монометилауристатином Е, він довів сприятливе співвідношення користі та шкоди при рецидивній або рефрактерній хворобі [1]. Режим BrECADD було сконструйовано, щоб відтворити високу ефективність eBEACOPP, водночас зменшивши гострі та віддалені токсичні наслідки [1, 2]. Дві ключові модифікації мали цільовий характер: заміна прокарбазину на менш гонадотоксичний дакарбазин для зниження ушкодження статевих залоз і відмова від вінкристину, щоб уникнути адитивного нейротоксичного впливу мікротрубочкового агента поряд із брентуксимабом ведотином [3].

Цикл BrECADD у повній дозі (рівень DL4) передбачає брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг (максимум 180 мг) у день 0, етопозид 150 мг/м² у дні 1-3, циклофосфамід 1250 мг/м² у день 1, доксорубіцин 40 мг/м² у день 1, дакарбазин 250 мг/м² у дні 2-3 та дексаметазон 40 мг перорально у дні 1-4. Цикли застосовують з інтервалом 21 день, первинна профілактика гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором обов'язкова. У разі токсичних наслідків передбачено покрокову деескалацію доз за чіткими критеріями [1].

Дизайн HD21

У проведенні дослідження взяли участь 233 медичні центри дев'яти країн Європи та Океанії, завдяки чому його результати наближені до умов реальної практики. Воно охопило дорослих віком

до 60 років із вперше діагностованою класичною ЛХ із поширеними стадіями: стадія III/IV за Ann Arbor, а також стадія II із В-симптомами та одним чи обома факторами ризику – велике медіастинальне ураження (щонайменше третина максимального торакального діаметра) або екстранодальні вогнища (рис. 1). Пацієнтів довільно розподілили на групи у співвідношенні 1:1, що отримували чотири або шість циклів eBEACOPP чи BrECADD. Кількість циклів визначали за результатом ПЕТ-2 [1].

Згідно зі стратегією, керованою ПЕТ-2, пацієнти з повною метаболічною відповіддю (Deauville 1-3) отримували чотири цикли, а пацієнти з ПЕТ-позитивними резидуальними вогнищами (Deauville ≥ 4) – шість циклів. Консолідувальну променевою терапією рекомендували на ПЕТ-позитивні залишкові вогнища після завершення хіміотерапії. Дослідження мало дві первинні кінцеві точки – покращена переносимість, визначена через TRMB, та неінферіорна ефективність за ВБП з абсолютною межею неінферіорності 6 відсоткових пунктів. Неінферіорність означає, що новий режим не поступається стандартному лікуванню за ефективністю в межах наперед визначеної допустимої різниці, тобто не є гіршим за нього. Після підтвердження неінферіорності за протоколом передбачене тестування переваги, тобто перевірка, чи новий режим не лише не поступається, а й перевершує стандарт [1].

З-поміж 1500 відібраних пацієнтів 749 потрапили у групу, що отримувала BrECADD, а група із 751 пацієнта отримувала eBEACOPP; інтенційний аналіз охопив 1482 особи (742 та 740 відповідно). Медіана віку становила 31 рік (IQR 24-42), частка чоловіків – 56%, представників європеїдної раси – 91%. ПЕТ-2-кероване лікування застосували в 1346 (91%)

пацієнтів; негативна ПЕТ-2 була у 64% осіб у кожній групі, тож більшість отримала лише чотири цикли. Загалом 95% пацієнтів пройшли заплановану кількість циклів [1].

Ефективність

Частота повних ремісій після завершення хіміотерапії була зіставною: 584 із 716 (82%) у групі BrECADD проти 567 із 713 (80%) у групі eBEACOPP. Після підтвердження неінферіорності під час проміжного аналізу фінальний тест на перевагу виявився позитивним: 4-річна ВБП становила 94,3% (95% ДІ 92,6-96,1) для BrECADD проти 90,9% (88,7-93,1) для eBEACOPP, відносний ризик (ВР) 0,66 (95% ДІ 0,45-0,97; p = 0,035). Така частота первинного вилікування є безпрецедентною для великих рандомізованих досліджень за цієї нозології. Більша ефективність зумовлена зменшенням кількості рефрактерних випадків і ранніх рецидивів, що засвідчує значення раннього остаточного контролю хвороби для сприятливих віддалених результатів [1].

Показники чотирирічної ЗВ були високими і схожими в обох групах: 98,6% (97,7-99,5) у групі BrECADD проти 98,2% (97,2-99,3) у групі eBEACOPP. ЛХ як причину смерті задокументовано в одного пацієнта із групи eBEACOPP та трьох пацієнтів із групи BrECADD, тоді як усі три смерті, пов'язані з лікуванням, зареєстровано в групі eBEACOPP. Статус ПЕТ-2 зберігав прогностичне значення в обох групах: за негативної ПЕТ-2 4-річна ВБП сягала 96,8% для BrECADD і 92,9% для eBEACOPP, за позитивної – 90,3 і 87,8% відповідно. Показово, що абсолютна кількість подій прогресування була найвищою саме серед ПЕТ-2-позитивних пацієнтів, що підтверджує доцільність індивідуалізованої ПЕТ-керованої стратегії з високоактивними режимами [1].

Непрямі зіставлення з ABVD-орієнтованими підходами вказують на різницю ВБП на користь BrECADD – близько 10% на третій рік спостереження. У дослідженні ECHELON-1 модифікована ВБП у разі застосування BV-AVD сягала 82,1% на другий рік і 82,3% на шостий рік, причому для вікової підгрупи 18-60 років 6-річний показник становив 84,4%. Стратегія RATHL із ПЕТ-2-керованою деескалацією ABVD до AVD забезпечувала 3-річну ВБП 82,6% [1]. Нижче зведено ключові показники ефективності за групами (рис. 2).

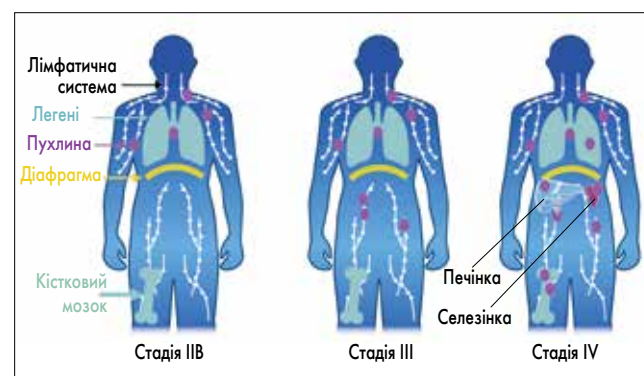


Рис. 1. ЛХ із поширеними стадіями: схематичне зображення ураження лімфатичної системи, легень, кісток та пухлинних вогнищ щодо діафрагми на прикладі стадій IIB, III і IV [4]

Продовження на стор. 22.

BrECADD у першій лінії терапії лімфому Ходжкіна: ефективність і переносимість ПЕТ-керованої стратегії

Продовження. Початок на стор. 21.

Переносимість і токсичність

Щонайменше одну подію TRMB зареєстровано значно рідше в групі BrECADD – у 312 із 738 пацієнтів (42%) проти 430 із 732 (59%) у групі eBEACOPP; BP 0,72 (95% ДІ 0,65-0,80; $p < 0,0001$). Оцінки BP були загалом узгодженими в усіх підгрупах [1]. Перевага визначалася передусім зменшенням гематологічної токсичності: гематологічні події TRMB зафіксовано в 31% пацієнтів групи BrECADD проти 52% групи eBEACOPP. Це відобразилося в майже вдвічі нижчій потребі в трансфузіях еритроцитарної маси (24% проти 52%) і тромбоконцентрату (17% проти 34%).

Водночас частота фебрильної нейтропенії 3-го ступеня й вище була дещо вищою при BrECADD – 28% проти 21%, із вираженим ефектом першого циклу: приблизно половина подій припадала на перший цикл у кожній групі. Цей аспект слід враховувати під час ведення пацієнтів, оскільки фебрильна нейтропенія часто потребує стаціонарного лікування. Органна токсичність, релевантна для TRMB, була зіставною між групами – 17% у групі BrECADD проти 19% у групі eBEACOPP, без істотних відмінностей за окремими системно-органными класами; нових проявів токсичних наслідків, пов'язаних зі зміною комбінації препаратів, не виявлено [1].

Важлива відмінність стосується реалізації запланованої інтенсивності лікування. Через вищу гематотоксичність eBEACOPP редукції доз до нижчих рівнів відбувалися частіше, тоді як BrECADD частіше вводили в повній дозі впродовж усього періоду лікування. Повну дозу на четвертому циклі отримали 78% пацієнтів групи BrECADD проти 59% групи eBEACOPP, а на шостому циклі серед ПЕТ-2-позитивних – 67% проти 43% (рис. 3). Збереження повної інтенсивності циклофосфаміду, доксорубіцину й етопозиду могло вплинути на якість відповідей і довготривалий контроль лімфому. Раннє припинення тубулінового інгібітора також різнилося:

брентуксимаб ведотин достроково відмінили у 2% пацієнтів проти 18% для вінкрисину в режимі eBEACOPP [1].

Периферична нейропатія: оцінки клініциста й пацієнта

Сенсорна периферична нейропатія будь-якого ступеня була задокументована клініцистами у 39% пацієнтів групи BrECADD проти 49% групи eBEACOPP, причому переважали прояви 1-го ступеня. Нейропатію 2-го ступеня зафіксовано в 6% проти 14%, 3-го ступеня – в 1% проти 2% відповідно. Через рік після лікування токсичні наслідки повністю зникли або редукувалися до 1-го ступеня в 96% пацієнтів групи BrECADD і 93% групи eBEACOPP. Стійка сенсорна нейропатія 2-го ступеня через 12 місяців зберігалася лише у 2% пацієнтів у кожній групі, проте навіть прояви 2-го ступеня обмежують повсякденну активність і не входять до композитної кінцевої точки TRMB (рис. 4) [1].

Окремий пост-хок аналіз даних, про які повідомили пацієнти (patient-reported outcomes), за опитувальниками EORTC QLQ-C30 та QLQ-CIPN20, у популяції 732 учасників доповнив клінічну картину суб'єктивною оцінкою самих пацієнтів. Сенсорні симптоми – поколювання та оніміння в кистях, зокрема в пальцях, і меншою мірою у стопах – були найчастішими проявами хіміотерапевтично-індукованої периферичної нейропатії (CIPN) в обох групах. Тенденція до зменшення таких симптомів спостерігалася при BrECADD на більшості точок. Наприклад, про поколювання в пальцях рук чи загалом кистях зазначали 27% проти 41% пацієнтів на етапі стадіювання після двох циклів і 56% проти 64% у разі рестадіювання після хіміотерапії. Частота сенсорних симптомів зростала під час лікування й поступово зменшувалася протягом подальшого спостереження, що свідчить про переважно транзиторний характер CIPN [3].

Моторні симптоми реєстрували рідше за сенсорні; найчастіше виникали труднощі з дрібною моторикою – маніпуляції з дрібними предметами, здатність відкрити банку чи пляшку. Частота епізодів судом у кистях і стопах поступово зростала впродовж 12 місяців після завершення лікування в обох групах із тенденцією до меншої частоти при BrECADD. Наявність сенсорних симптомів асоціювалася з гіршим загальним станом здоров'я та якістю життя, нижчим фізичним функціонуванням і вираженішою втомлюваністю: різниця середніх балів QLQ-C30 між пацієнтами із симптомами та без них відповідала діапазонам, які раніше класифіковано як невелику, але нетривіальну відмінність. Узгодженість оцінок клініцистів і пацієнтів свідчить про клінічну значущість

мінімізації нейротоксичності та схиляє до вибору режимів із меншим нейротоксичним потенціалом для збереження якості життя [3].

Збереження фертильності

Гонадотоксичність належить до головних довгострокових загроз під час лікування молодих пацієнтів, і саме тут модифікація складу BrECADD забезпечила один із найвиразніших ефектів. Вторинний аналіз HD21 у когорті пацієнтів репродуктивного потенціалу – вік жінок < 40 років і вік чоловіків < 50 років без первинної гонадної дисфункції – охопив 1183 особи (491 жінку та 692 чоловіків). За медіани спостереження 49,6 місяця показники 4-річного відновлення гонадної функції, визначеного на підставі нормалізації рівня ФСГ, були значно вищими після BrECADD: 95,3% проти 73,3% у жінок (BP 1,69) і 85,6% проти 39,7% у чоловіків (BP 3,28) (рис. 5). Найбільшу перевагу режим продемонстрував у пацієнтів із найвищим ризиком стійкого ушкодження статевих залоз – у жінок віком від 30 років (86,2% проти 46,4%) та в чоловіків загалом (для віку від 30 років – 78,7% проти 28,0%). Показники концентрації антимюллерового гормону в жінок та інгібіну В у чоловіків також були загалом вищими після BrECADD [5].

Ця перевага, найімовірніше, зумовлена відмовою від прокарбазину на користь дакарбазину. Згідно з результатами ретроспективного геномного дослідження, прокарбазин-вмісна хіміотерапія спричиняє значно вище мутаційне навантаження в гемопоетичних стовбурових і прогеніторних клітинах із характерними мутаційними сигнатурами, причому цей ефект простежувався в ДНК сперматозоїдів і в зародковій лінії нащадків, зачатих після лікування [6]. Кумулятивні дози алкілуючого циклофосфаміду в складі BrECADD (5 г/м² за чотири цикли та 7,5 г/м² за шість циклів) неочікувано впливають на оваріальну функцію, тоді як зростання кількості циклів асоціювалося з кумулятивним гонадотоксичним ефектом у чоловіків [5].

Покращення ендокринної функції супроводжувалося реальними репродуктивними результатами. Загалом зареєстровано 108 пологів у 99 пацієнток

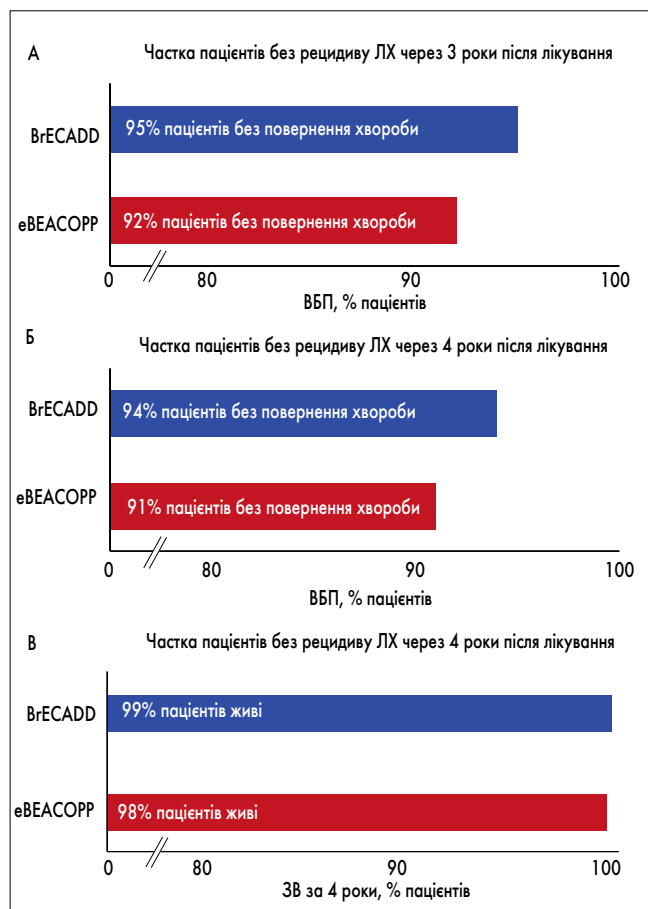


Рис. 2. Ключові показники ВБП і ЗВ між групами BrECADD і eBEACOPP [4]

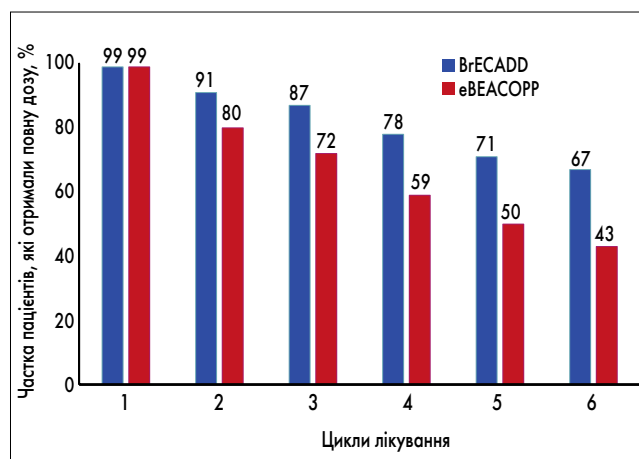


Рис. 3. Динаміка введення повної дози за циклами наочно ілюструє кращу здійсненність режиму BrECADD [4]



Рис. 4. Частота сенсорної периферичної нейропатії після лікування [4]

(59 у групі BrECADD та 40 у групі eBEACOPP). Серед партнерок чоловіків, що брали участь у дослідженні, 5-річна кумулятивна частота народження дитини була значуще вищою після BrECADD – 9,3% проти 3,3% ($p = 0,014$); серед жінок-учасниць різниця не досягла статистичної значущості (19,3% проти 17,1%; $p = 0,53$). У жінок, що отримували BrECADD, рівень народжуваності, починаючи з третього року спостереження, наближався до віко-скорегованого популяційного показника близько 6% на рік за німецькими даними. Лише невелика частка пацієнток із зареєстрованою вагітністю використала кріоконсервованний матеріал, що свідчить про можливість мати дітей без методів допоміжної репродукції щонайменше протягом чотирьох років спостереження. Зіставлення гонадотоксичності BrECADD із ABVD-орієнтованими підходами вказує на близькі показники: у дослідженні RATHL нормалізація оваріальної функції за тим самим порогом ФСГ спостерігалася у 96% жінок із низьким ризиком, а частота вагітностей була подібною до отриманої після BrECADD [5, 7].

Розширення на літніх пацієнтів

Оскільки eBEACOPP не є стандартом для пацієнтів віком понад 60 років, основне дослідження не охоплювало цю вікову групу, проте на підставі профілю безпеки протокол було доповнено окремою когортою II фази для пацієнтів 61-75 років, які отримували ПЕТ-керований BrECADD [1, 8]. Між червнем 2020-го та квітнем 2023 р. було залучено 85 пацієнтів із 51 медичного центра в шести країнах; аналітичну множину становили 83 особи після виключення двох випадків із непідтвердженим діагнозом за центральним переглядом. Медіана віку становила 67 років (діапазон 61-75). Когорта відображала реальну гетерогенність літньої популяції: супутні захворювання були у 87% пацієнтів, статус ECOG 1 мали 35%, ECOG 2 – 18%, придатними за індексом крихкості для класичної ЛХ виявилися 52%, а Міжнародний прогностичний індекс 3-7 був у 73% осіб [8].

Усі пацієнти починали з повної дози DL4, кількість циклів визначали за ПЕТ-2: у разі негативного результату призначали чотири цикли, у разі позитивного – шість. Серед 80 пацієнтів із доступним центральним переглядом ПЕТ-2 60% мали негативний результат і отримали чотири цикли, 40% – позитивний, вони отримували шість циклів. Цільову кількість циклів отримав 71 із 80 пацієнтів (89%): 94% у ПЕТ-2-негативній групі та 81% у ПЕТ-2-позитивній. Передбачені протоколом редукції доз застосовано більшості пацієнтів, частіше – у старших і більш фізично ослаблених підгрупах пацієнтів, проте вони забезпечили високу здатність до завершення лікування без летальності, зумовленої лікуванням [8].

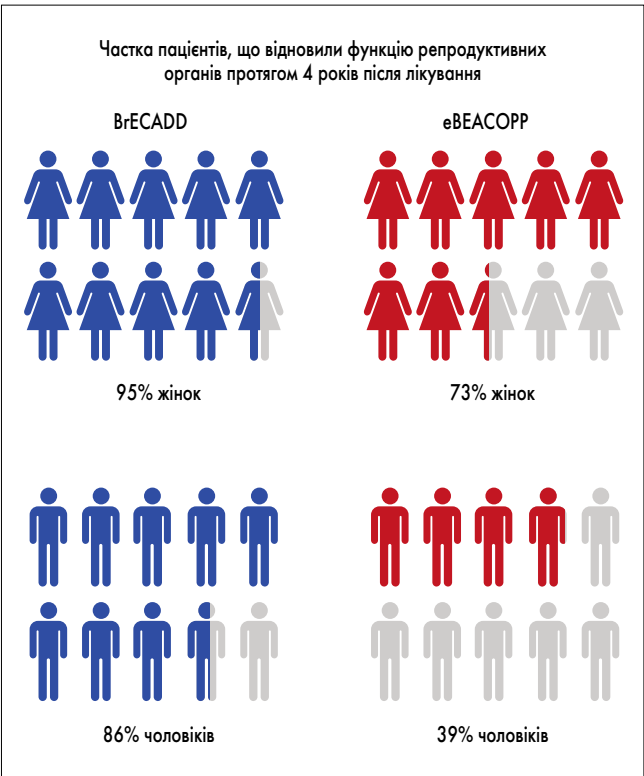


Рис. 5. Вплив BrECADD і eBEACOPP на функцію репродуктивних органів через чотири роки після лікування [4]

Первинна кінцева точка – частота повних ремісій після завершення хіміотерапії за центральним переглядом – становила 82% (95% ДІ 72-90): 94% у ПЕТ-2-негативній групі та 72% у ПЕТ-2-позитивній. Дворічна ВБП досягла 91,5% (85-98), 3В – 90,8% (84-98), специфічна для хвороби – 96,8%. Жоден випадок смерті не зараховано до досліджуваного лікування; з восьми летальних випадків під час спостереження лише два були спричинені ЛХ [8]. Профіль токсичності відображав інтенсивність режиму: серед подій 3-го ступеня й вище переважала лейкопенія (96%), тромбоцитопенія (86%), анемія (69%) та фебрильна нейтропенія (55%). Частота фебрильної нейтропенії перевищувала повідомлену для BV-AVD (37%), ABVD (17%) та N-AVD (8%), а 45% пацієнтів потребували госпіталізації, проте ці гострі ускладнення не призвели до летальності. Сенсорна нейропатія будь-якого ступеня виникала в 40% пацієнтів, переважно 1-го ступеня. Початково знижені показники якості життя покращувалися під час спостереження й у середньому досягали референтних популяційних значень [8].

Друга первинна злоякісна пухлина розвинулася в 11 пацієнтів (13%), це переважно інші лімфоми, що перевищує показники в молодших пацієнтів і, ймовірно, відображає вищий віковий онкологічний тягар. Обмежена антрациклінова експозиція для більшості пацієнтів (160 мг/м² доксорубіцину при чотирьох циклах) і коротка тривалість лікування є важливими перевагами для цієї вікової групи [8].

Місце серед інших режимів першої лінії

Результати застосування режиму BrECADD доцільно розглядати в контексті інших сучасних підходів, попри обмеження непрямих порівнянь через відмінності критеріїв включення та визначень кінцевих точок. У молодій популяції стратегія, що замінює PD-1-інгібітором тубуліновий компонент (nivolumab-AVD проти BV-AVD у дослідженні SWOG S1826), показала перевагу щодо ВБП під час проміжного аналізу, проте остаточних даних щодо первинного виликування ще очікують [1, 11].

Для літніх пацієнтів спектр опцій ширший. Послідовна схема BV-AVD забезпечувала частоту повних ремісій 85% у пацієнтів віком понад 60 років [9]. У підгрупі пацієнтів від 60 років дослідження SWOG S1826 застосування шести циклів N-AVD продемонструвало вищу 2-річну ВБП (88% проти 65%) та 3В (96% проти 85%) порівняно з BV-AVD, а також нижчі показники припинення лікування [10]. За результатами багатоцентрового дослідження II фази, серед літніх пацієнтів 3-річної ВБП досягнуто у 79% літніх пацієнтів і 3-річної 3В – у 97% після шести циклів N-AVD [10]. У підгрупі літніх пацієнтів дослідження ECHELON-1 частота повної ремісії після BV-AVD та ABVD становила 61% із 2-річною модифікованою ВБП 70-71% [12]. На цьому тлі 82% частоти повної ремісії і понад 90% 2-річної ВБП при ПЕТ-керованому BrECADD у літніх пацієнтів слід розглядати як конкурентоспроможні результати, хоча реалізація цього підходу залежатиме від доступності, переносимості й ефективності альтернатив, індивідуальних уподобань та ресурсів системи охорони здоров'я [8].

Вторинні пухлини та антрациклінова експозиція

Друга первинна злоякісна пухлина, як засвідчують результати основного дослідження, розвинулася у 13 (2%) пацієнтів, що отримували eBEACOPP, та 19 (3%) у групі BrECADD – така кількість подій замала, а період спостереження закороткий для остаточних висновків. Низька частота вторинного мієлодиспластичного синдрому чи гострого мієлоїдного лейкозу в групі BrECADD (двоє із 742 пацієнтів) разом із низько-помірним впливом на гонадну функцію вказує на обмежений загальний генотоксичний потенціал нового режиму, зіставний з ABVD або BV-AVD [1].

Антрацикліни залишаються наріжним каменем хіміотерапії ЛХ, проте можуть спричиняти дозозалежну кардіотоксичність і вторинні новоутворення. Аналіз великої когорти осіб, що раніше перенесли ЛХ, виявив, що кумулятивна експозиція доксорубіцину понад 200 мг/м² незалежно асоціюється з 1,5-кратним підвищенням ризику раку грудної залози [15]. Серед сучасних стратегій лише адапто-

вана за відповіддю терапія eBEACOPP або BrECADD дає змогу утримати антрациклінову експозицію нижчу за цей поріг: пацієнти з негативною ПЕТ-2 отримують кумулятивну дозу 160 мг/м² доксорубіцину, а максимальна доза у разі шести циклів BrECADD становить 240 мг/м², що менше за 300 мг/м² у ABVD-орієнтованих режимах. Помірна антрациклінова експозиція при ПЕТ-керованому BrECADD може зменшувати ризик кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності – відомих віддалених дозозалежних наслідків [1, 15].

Місце в чинних протоколах

Оновлені рекомендації ESMO 2025 р. чітко позиціонують BrECADD у першій лінії [16]. Для стадії ІІВ із факторами ризику (екстранодальне ураження та/або велике медіастинальне ураження), а також стадій ІІІ-ІV у придатних пацієнтів до 60 років рекомендований підхід передбачає два цикли BrECADD із подальшою проміжною ПЕТ: у разі негативного результату (Deauville 1-3) додають ще два цикли, якщо результат позитивний (Deauville 4-5) – ще чотири; пацієнтам із ПЕТ-позитивною хворобою наприкінці хіміотерапії показана променева терапія на залучені вогнища [16]. Цей режим має рівень доказовості та градацію рекомендацій I, A. Потрібно зауважити, що він отримав схвалення лише Європейського агентства лікарських засобів (ЕМА), натомість Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) його не надало. Для окремих пацієнтів віком 61-75 років без істотних протипоказань підхід також допустимий за індивідуальною оцінки (ІІІ, В); це підтверджено даними окремої когорти II фази [7, 16].

Як альтернативу для пацієнтів до 60 років і переважний вибір для пацієнтів 60-80 років ESMO пропонує шість циклів nivolumab-AVD (I, A). У разі недоступності N-AVD і клінічної непридатності BrECADD запропоновано BV-AVD, а за відсутності брентуксимабу ведотину та PD-1-інгібіторів – ABVD або eBEACOPP залежно від переносимості [16]. Для ранніх стадій ESMO зберігає ABVD з консолідувальною променевою терапією для сприятливих форм та послідовності на основі eBEACOPP чи ABVD для несприятливих, тобто BrECADD позиціоновано саме в сегменті поширеної хвороби [16].

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) BrECADD також зараховано до пріоритетних опцій первинного лікування класичної ЛХ [3, 17]. Узгодженість двох провідних настанов ґрунтується на переконливості сукупних даних дослідження HD21, завдяки чому BrECADD визначено як еталонний режим у відповідному клінічному сегменті.

Висновок

Завдяки дослідженню HD21 встановлено новий стандарт ефективності в першій лінії терапії класичної ЛХ із поширеними стадіями: ПЕТ-керований режим BrECADD перевершив eBEACOPP щодо ВБП за зіставної 3В, й водночас пацієнти його значно краще переносять. Перевага реалізувалася через зменшення гематологічної токсичності та потреби в трансфузіях, нижчу частоту й тяжкість периферичної нейропатії, кращу здійсненність повнодозового лікування і значне відновлення гонадної функції з вищою частотою живонародження. Індивідуалізована ПЕТ-2-керована стратегія дала змогу обмежити лікування чотирма циклами для більшості пацієнтів, скоротивши тривалість терапії та антрациклінову експозицію. Поширення застосування підходу на пацієнтів віком 61-75 років у когорті II фази підтвердило його здійсненність і ефективність без летальності, зумовленої лікуванням. Сукупність цих даних обґрунтовує застосування BrECADD як одного з пріоритетних режимів першої лінії, що знайшло відображення в рекомендаціях ESMO і NCCN, із подальшим вибором серед сучасних опцій на користь конкретного пацієнта залежно від віку, репродуктивних планів, переносимості й доступності альтернатив.

Література – в редакції

Підготував Максим Голуб

①

3

ТЕРОНРЕД

абіратерону ацетат 250 мг



**Жити
повноцінно
важливо*!**

СЕЛЕКТИВНА І НЕЗВОРОТНА ДІЯ ПРИ ТЕРАПІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

*Мається на увазі, що якість життя пацієнтів безпосередньо пов'язана з клінічною ефективністю терапії абіратероном. Cella, D. et al. Relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-301 and COUAA-302. Annals of Oncology, Volume 29, Issue 2, 392 – 397

** Мається на увазі селективна і незворотна дія на фермент CYP17A1. https://pdf.benchmarkchem.com/193/Abiraterone_as_a_CYP17A1_Inhibitor_A_Technical_Guide_to_its_Mechanism_of_Action.pdf

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Теронред. Склад: діюча речовина: abiraterone acetate; 1 таблетка містить абіратерону ацетату 250 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармеллоза; повідон; натрію лаурилсульфат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; плівкова оболонка Opadry White OY-58900 (склад плівкової оболонки: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інші антагоністи гормонів та подібні засоби. Абіратерон. Код АТХ L02B X03. Клінічні характеристики. Показання. Препарат Теронред показаний для застосування у комбінації з преднізоном або преднізолоном для лікування: вперше діагностованого метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (МГЧРПЗ) високого ризику у дорослих чоловіків у поєднанні з андрогендеприваційною терапією (АДТ); метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (МКРРПЗ) у дорослих чоловіків, захворювання яких прогресує під час або після попередньої хіміотерапії із застосуванням доцетакселу. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин; вагітність і репродуктивний вік у жінок; тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Теронред з преднізоном або преднізолоном протипоказаний у комбінації з Ра-223. Спосіб застосування та дози. Препарат слід приймати натще (щонайменше через 2 години після їди, а також слід уникати прийому їжі протягом 1 години після застосування препарату). Таблетку приймають цілою, не розжовуючи та не подрібнюючи. Рекомендовано запивати водою. Дозування. Рекомендована доза – 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза, препарат не можна приймати з їжею. Застосування препарату разом із їжею збільшує системний вплив абіратерону. Побічні реакції. У зведеному аналізі побічних реакцій, що спостерігалися у ході досліджень 3-ї фази при прийомі абіратерону з частотою $\geq 10\%$, були периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія та інфекції сечовидільної системи, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази. Інші важливі побічні реакції включають серцеві розлади, гепатотоксичність, переломи кісток та алергічний альвеоліт. Абіратерон може викликати артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини, що є наслідком його механізму дії. Під час клінічних досліджень очікувані мінералокортикоїдні побічні реакції частіше спостерігались у пацієнтів, які приймали лікарський засіб, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо: гіпокаліємія – 18 % проти 8 %, гіпертензія – 22 % проти 16 % та затримка рідини (периферичний набряк) – 23 % проти 17 % відповідно. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом, гіпокаліємія 3-го і 4-го рівня за шкалою токсичності побічних реакцій СТСАЕ (версія 4.0) спостерігалася у 6 % та 2 % пацієнтів відповідно, артеріальна гіпертензія – у 8 % та 5 % пацієнтів відповідно, затримка рідини (периферичний набряк) – у 1 % та 1 % пацієнтів відповідно. Інші побічні дії. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд (Виробничий відділ - 7). Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Дільниця № Р1-Р9, Фаза - III, ВСЕЗ, Дювада, Візакхапатнам Дистрикт, Андхра Прадеш, Індія. Реєстраційне посвідчення UA/18213/01/01. Наказ МОЗ України №386 від 23.03.2026. Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу повідомляти: <https://aisf.dec.gov.ua>; повні версії інструкцій в Держреєстрі: www.drz.com.ua Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції для медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ "Др. Редді'с Лабораторіс", Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03026, тел. +380444923173 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку). TER-23.06.2026-ONCO-7.1

Абіратерон у комбінованій терапії метастатичного раку передміхурової залози: від монотерапії до потрійних режимів



СПІЛКА
ОНКОУРОЛОГІВ
УКРАЇНИ

Рак передміхурової залози (РПЗ) – одне із найпоширеніших онкологічних захворювань у чоловіків старшого віку. Метастатичні форми РПЗ потребують комплексного підходу до лікування з використанням андрогендеприваційної терапії (АДТ), інгібіторів синтезу андрогенів та хіміотерапії (ХТ). Абіратерон як інгібітор синтезу андрогенів посідає ключове місце в сучасних протоколах лікування і гормоночутливого, і кастраційно-резистентного РПЗ (КРРПЗ). В межах науково-практичної конференції «СОУУ-2025. Досягнення і перспективи в діагностиці та лікуванні захворювань органів сечовидільної системи» кандидат медичних наук, завідувачка хіміотерапевтичного відділення № 1 КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар-онколог вищої категорії Ольга Володимирівна Пономарьова представила доповідь на актуальну тему «Що краще у лікуванні розповсюдженого раку простати: послідовна терапія чи все і одразу?». Презентація була присвячена комбінованим підходам до лікування метастатичного РПЗ, зокрема використанню інгібіторів синтезу андрогенів у поєднанні з хіміотерапевтичними препаратами. Доповідачка детально розглянула еволюцію показань до застосування абіратерону – від монотерапії кастраційно-резистентних форм до комбінованого лікування гормоночутливого метастатичного РПЗ.



О.В. Пономарьова

Питання оптимального вибору тактики лікування метастатичного РПЗ – послідовна терапія чи комбінований підхід «все і одразу» – для онкоурологічної спільноти залишається предметом жвавих дискусій. Особливий інтерес викликає використання інгібіторів синтезу андрогенів, зокрема абіратерону, в поєднанні із цитостатиками.

Сучасний терапевтичний арсенал при РПЗ суттєво розширився. Основу становить АДТ – хімічна чи хірургічна кастрація. До неї додають інгібітори синтезу андрогенів (абіратерон та інші), антиандрогени другого покоління, антагоністи лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГРГ). Ці напрями значно щадніші за ХТ. Паралельно активно впроваджується імунотерапія (ІТ), радіоізотопне лікування, таргетні препарати.

Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) вперше зареєструвало абіратерон для лікування метастатичного КРРПЗ в комбінації з преднізолоном. Ключове дослідження проводилось на пацієнтах, які не отримували ХТ. Вивчалися різні параметри: час до призначення опіатів (оцінка болювого синдрому), час до початку ХТ, зміни статусу за шкалою функціонального статусу Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG), час до біохімічної прогресії (підвищення простатичного специфічного антигену – ПСА) (Kluetz P.G., 2013).

У плацебоконтрольованому рандомізованому дослідженні порівнювали групи: тільки АДТ проти АДТ плюс абіратерон. У дослідженні брали участь пацієнти, які ніколи раніше не отримували ХТ. Первинні кінцеві точки – час до призначення опіатних анагетиків, час до початку ХТ, зміни функціонального статусу за ECOG та час до біохімічної прогресії (підвищення ПСА). Очікувана виживаність в основній групі виявилась значно кращою (Kluetz P.G., 2013).

Оцінювання ефективності включало не лише КТ, а й остеосцинтиграфію, що особливо важливо у разі частого ураження кісток при РПЗ. Результати в групі абіратерону були кращими у пацієнтів із різною кількістю метастатичних вогнищ ураження (Kluetz P.G., 2013).

Ключовий висновок: лікування КРРПЗ забезпечує сприятливий профіль ризику і користі для пацієнтів із метастатичним РПЗ незалежно від застосування ХТ. Проте ступінь, до якого рентгенографічна виживаність без прогресування (ВБП) прогнозує суттєву користь при метастатичному РПЗ, досі є предметом дискусій.

Другим реєстраційним дослідженням щодо застосування абіратерону з преднізолоном при метастатичному

гормоночутливому РПЗ стало LATITUDE (2017) (Fizazi K., 2017). Показник загальної виживаності (ЗВ) без прогресування та ЗВ залежно від прогностичних груп був кращим під час використання абіратерону. Згідно з результатами дослідження, медіана часу до прогресії болювого синдрому в групі абіратерону не була досягнута, час підвищення рівня ПСА був майже в п'ять разів меншим, час до симптоматичного перебігу метастатичного процесу в кістках також не був досягнутий. Час до використання наступних ліній протипухлинної терапії на момент зрізу даних в групі абіратерону не був досягнутий, що свідчить про тривалий контроль захворювання.

Профіль побічних ефектів абіратерону добре відомий. Серед чоловіків із нещодавно діагнованим метастатичним гормоночутливим РПЗ додавання абіратерону та преднізолону до АДТ асоціювалось із довшою ЗВ та ВБП. Частота артеріальної гіпертензії (АГ) була вищою, але треба пам'ятати, що менеджмент пацієнтів потребує мультидисциплінарної роботи, зокрема з кардіологами (Fizazi K., 2017).

Вибір трикомпонентної терапії (триплет) при метастатичному гормоночутливому РПЗ базується на чітко визначених критеріях пухлинного навантаження: наявність вісцеральних метастазів або чотирьох і більше кісткових уражень, одне з яких поза межами тіл хребців і кісток таза. У дослідженні трикомпонентної терапії (АДТ + абіратерон + доцетаксел) порівняно з двокомпонентною комбінацією (АДТ + доцетаксел) додавання абіратерону до АДТ покращувало результати і за параметрами виживаності, і за параметрами зменшення болювого синдрому. Субгруповий аналіз продемонстрував покращення для всіх підгруп хворих, які отримували потрійну терапію (Sweeney C.J., 2015). Згідно з результатами, рівень ПСА краще знижувався у хворих на потрійній терапії, час до розвитку КРРПЗ був більшим у групі АДТ плюс доцетаксел порівняно з монотерапією. Медіана часу до клінічного прогресування збільшувалась при комбінованому лікуванні (Sweeney C.J., 2015).

Проте токсичність комбінованого лікування була значною, причому більшість ускладнень пов'язана саме із хіміотерапевтичним компонентом. Це потребує ретельного відбору кандидатів для потрійної терапії. Найбільша клінічна користь спостерігалась у хворих із високим пухлинним навантаженням – у них результати комбінованого підходу були значно кращими порівняно з пацієнтами із низьким навантаженням (Sweeney C.J., 2015). Довгострокові

результати підтвердили, що комбінація стандартної АДТ і шести циклів доцетакселу призводить до значно довшої ЗВ порівняно зі стандартною АДТ у чоловіків із гормоночутливим метастатичним РПЗ. Клінічна користь, яку виявив ранній аналіз, підтверджувалась пізнішими зрізами даних і була найбільш вираженою серед пацієнтів із вищим пухлинним навантаженням.

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) абіратерон наявний в алгоритмах лікування раннього РПЗ із АДТ насамперед у пацієнтів із первинними метастатичними формами. Алгоритм включає АДТ, АДТ плюс доцетаксел, АДТ плюс абіратерон, потрійну терапію (рисунок). Але критерії пухлинного навантаження залишаються основою для вибору протоколу терапії (NCCN, 2025). Окрему групу становлять дрібноклітинні нейроендокринні форми РПЗ, які потребують специфічного підходу.

У другій та наступних лініях терапії тактика залежить від попереднього лікування. Якщо пацієнт не отримував ХТ чи нових гормональних препаратів (НГП) – додаємо їх. У разі мутацій гену раку молочної залози (BRCA) або інших генетичних порушень, визначених як «дефіцит гомологічної рекомбінації», можна використовувати інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP-інгібітори), наприклад, олапаріб з абіратероном. За наявності мікросателітної нестабільності (MSI) – пембролізумаб, у разі інших мутаційних змін – талазопаріб з ензалутамідом. Якщо хворі прогресували на НГП – розглядаємо ХТ, PARP-інгібітори при відповідних мутаціях, пембролізумаб, інші невикористані терапевтичні опції. Коли вичерпані всі можливості – реіндукція доцетакселом, кабазитаксел, комбінації кабазитакселу з карбоплатином. Не забуваємо про імунотерапію, бісфосфонати, деносумаб та радіонуклідну терапію кісткових метастазів, інші паліативні заходи (NCCN, 2025).

Сьогодні доступні генеричні форми абіратерону з доведеною біоеквівалентністю оригінальному препарату. Серед них варто відзначити препарат Теронред виробництва компанії Dr. Reddy's, яка добре відома онкологічній спільноті. Виробництво цієї компанії акредитоване регуляторними органами різних країн, препарат має доведену біоеквівалентність інноваційному абіратерону та схвалення FDA. Наявність якісних генеричних препаратів значно розширює можливості застосування ефективної терапії абіратероном у клінічній практиці.

Отже, вибір тактики лікування метастатичного РПЗ потребує індивідуального підходу. Ключові фактори: пухлинне навантаження, загальний стан пацієнта, супутня патологія, попереднє лікування. Абіратерон посів чільне місце і в монотерапії в поєднанні з АДТ, і в складі потрійних режимів. Комбіновані підходи показують кращі результати, але можуть мати більш виражені побічні ефекти. Особливо це актуально для пацієнтів із високим пухлинним навантаженням. У хворих із низьким ризиком прогресування інтенсифікація лікування РПЗ може бути невиправданою.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Список літератури – у редакції.

Статтю підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіс» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб, яка наявна також у супутньому інфобліці.
TER-23.06.2026-ONCO-7.1

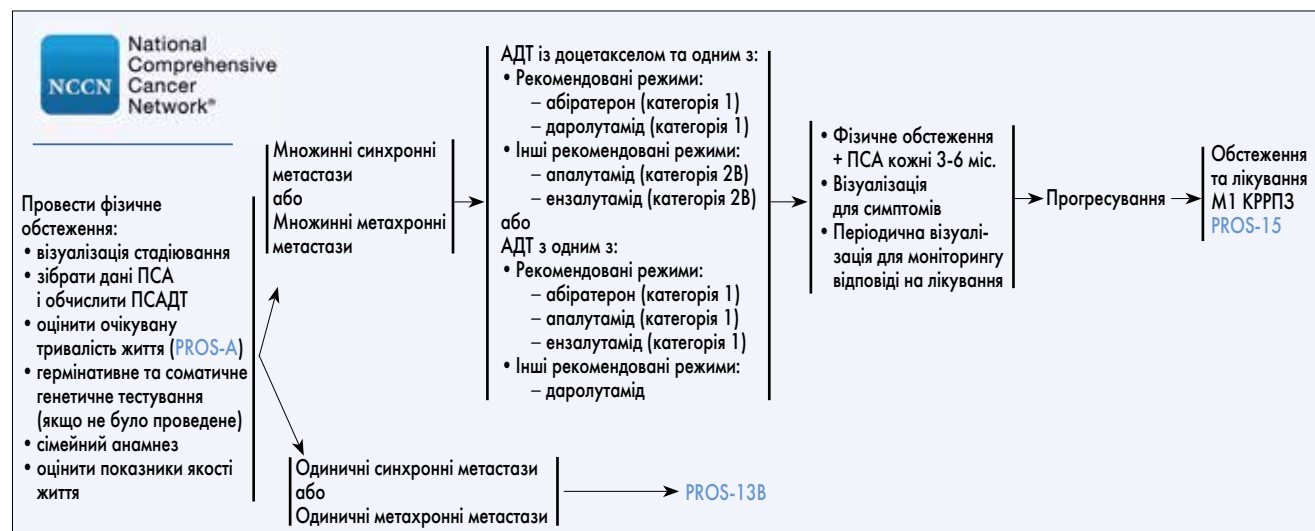


Рисунок. Алгоритм лікування раннього РПЗ із АДТ у пацієнтів із первинними метастатичними формами (NCCN, 2025)

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей

Стандарт медичної допомоги

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) залишається одним із ключових методів лікування пацієнтів із гострою і хронічною лейкоемією, лімфомою, апластичною анемією, а також її проводять для підтримки стану пацієнтів, які проходять курс високодозової хіміотерапії під час лікування деяких видів солідних пухлин, гематологічних та аутоімунних захворювань. Для частини пацієнтів ТГСК є єдиною можливістю досягнення стійкої ремісії або повного одужання. Цей стандарт формує єдину систему організації ТГСК відповідно до сучасних міжнародних підходів і визначає стандартизовані вимоги до всіх етапів лікування – від первинного відбору пацієнта до довготривалого посттрансплантаційного спостереження.

Загальна частина

Діагноз: Цей стандарт медичної допомоги (СМД) не стосується якоїсь специфічної нозологічної форми, а описує ТГСК у дорослих та дітей незалежно від причини, що визначила потребу її проведення

Коди медичних втручань. НК 026:2021 «Класифікатор медичних інтервенцій»:

13706-00 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, сумісний споріднений донор, без оброблення в лабораторних умовах [*in vitro*]

13706-06 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, сумісний споріднений донор, з обробленням у лабораторних умовах

13706-07 Аутологічна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, без оброблення в лабораторних умовах [*in vitro*]

13706-08 Аутологічна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, з обробленням у лабораторних умовах

13706-09 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, інший донор, без оброблення в лабораторних умовах [*in vitro*]

13706-10 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, інший донор, з обробленням у лабораторних умовах

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам, які потребують лікування методом трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Положення СМД. ТГСК здійснюють у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу і мають ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики за відповідним спеціальностями. ТГСК потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, які мають відповідну кваліфікацію і досвід лікування в цій сфері.

Такий вид лікування потрібно застосовувати вчасно і відповідно до медичних критеріїв для забезпечення максимально можливого продовження тривалості життя достатньої якості. Обсяг, характер, тривалість та інші аспекти лікування, ризики, пов'язані із певними процедурами на етапах проведення ТГСК, слід обговорювати із пацієнтом та/або його батьками або законними представниками у такий спосіб, який буде зрозумілим і враховуватиме їхній індивідуальний культурний та освітній рівень.

Обґрунтування. Алогенна ТГСК покращує результати у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкоемією, гострою лімфобластною лейкоемією, мієлодиспластичним синдромом, рецидивною і/або резистентною лімфомою Ходжкіна та неходжкінськими лімфомами, а також у деяких пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкоемією, наприклад, із пізньою стадією захворювання і тих, чие захворювання резистентне до терапії інгібіторами тирозинкінази, серед них із високим ризиком певних мутацій ABL-кінази. Алогенну ТГСК також пропонують деяким пацієнтам із хронічною лімфоцитарною лейкоемією, множинною мієломою і первинним та вторинним мієлофіброзом, хоча переваги для цих пацієнтів менш очевидні, а токсичний ефект може бути вищим. Рішення щодо алогенної ТГСК завжди складні, їх потрібно ретельно зважити в межах спільного ухвалення рішень командою трансплантологів і пацієнтом.

Аутологічну ТГСК проводять для заміни або порятунку кровотворних клітин, пошкоджених високодозовою хіміотерапією, яку використовують для лікування деяких поширених або з високим ризиком гематологічних злоякісних захворювань, солідних пухлин та аутоімунних захворювань.

Результати ТГСК залежать від типу і стадії захворювання, загального стану здоров'я і супутніх захворювань пацієнта, а для алогенної ТГСК – від ступеня невідповідності HLA-сумісності між донором і реципієнтом, джерела гемопоетичних клітин та імуносупресивної терапії після трансплантації для запобігання розвитку хвороби «трансплантат проти хазяїна» (ХТПХ), що є поширеним ускладненням алогенної ТГСК.

Мультидисциплінарний підхід на основі взаємодії багатопрофільної команди фахівців, що ухвалює узгоджені клінічні рішення відповідно до конкретних потреб пацієнта, є найважливішим фактором для забезпечення ефективного лікування.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Наявні локальні затверджені документи, які передбачають координацію та інтеграцію медичної допомоги для забезпечення своєчасного направлення пацієнта до ЗОЗ, що надає медичну допомогу методом ТГСК.

2. Наявний задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений із пацієнтом і доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, загальний план лікування та особливості його проведення.

3. Пацієнта та/або його батьків/законних представників забезпечують у доступній формі інформацією щодо його стану, наявних лікувальних опцій, очікуваних результатів лікування, можливих ускладнень та побічних реакцій кожного виду терапії, узгодженого плану лікування та подальшого спостереження, їх навчають навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги, надають контакти для отримання додаткової інформації та консультацій.

4. Рекомендації щодо організації роботи відділень/центрів ТГСК.

5. ЗОЗ, що надають медичну допомогу методом ТГСК, потрібно мати затверджені внутрішні стандартні операційні процедури, які регламентують підготовку, розмороження, інфузію гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) і моніторинг життєвих показників пацієнта під час проведення процедури ТГСК у відповідному ЗОЗ.

Розділ II. Передтрансплантаційна підготовка донора та реципієнта

Положення СМД. ТГСК, алогенну або аутологічну, призначають за наявності показань (табл. 1, 2) та визначають за типом захворювання і станом ремісії.

Передтрансплантаційна підготовка пацієнтів, які підлягають лікуванню методом ТГСК, передбачає:

- комплексне оцінювання клінічного стану пацієнта (дорослого або дитини);
- уточнення показань до виду ТГСК (алогенна, аутологічна);
- визначення протипоказань та оцінювання ризиків проведення ТГСК;
- формування індивідуального плану медичної допомоги, узгодженого з пацієнтом та, за згодою, членами сім'ї/законними представниками;
- оцінювання стану донора і типування людського лейкоцитарного антигену (HLA) перед ТГСК;
- мобілізацію ГСК.

Перед початком лікування складають задокументований індивідуальний план медичної допомоги, узгоджений із пацієнтом та, за згодою, членами сім'ї/законними представниками, доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, план обстеження, лікування і спостереження.

Обґрунтування. Оцінювання стану реципієнта перед трансплантацією дає змогу отримати дані для зважування ризиків посттрансплантаційних ускладнень, зокрема безрецидивної смертності (БРС). Крім того, забезпечує інформацію, яку використовують для ухвалення рішень, пов'язаних із видом ТГСК, термінами та доцільністю її проведення. Визначення функціонального стану органів і систем на етапі передтрансплантаційної підготовки має критичне значення для вибору режиму кондиціонування.

Найважливішим фактором, що сприяє успішній алогенній ТГСК, є ступінь сумісності HLA між донором і реципієнтом. Підтримка алогенної ТГСК є невіддільною функцією клінічної лабораторії HLA, яка проводить тестування HLA для реципієнтів і донорів.

Сиблінг з ідентичним або повністю сумісним HLA вважають оптимальним і першочерговим варіантом для алогенної ТГСК. За відсутності здорових HLA-ідентичних сиблінгів найбільш сприятливим вибором для ТГСК є HLA-сумісні неродинні донори. Загальна рекомендація полягає у виборі неродинних донорів із сумісністю по HLA 8/8 за локусами A, B, C та DR (у Європі часто 10/10, тобто також із локусом HLA-DQ) у разі відсутності HLA-ідентичного сиблінга, з наступним вибором неродинного донора із сумісністю 7/8 (або 9/10) чи гаплоідентичного донора.

Зазвичай для тестування використовують зразки периферичної крові або букального епітелію, також волоссяні фолікули та нігті, якщо ці джерела були валідовані лабораторією. У пацієнтів з надмірною кількістю лейкоцихних бластів у периферичній крові або у пацієнтів, які перенесли попередню ТГК, може знадобитися букальний зішкріб або інші джерела ДНК, які не є периферичною кров'ю. Лейкемічні бластні клітини, що містять соматичні мутації, можуть заважати типуванию HLA.

Тестування букального зішкрібу як одного з двох необхідних зразків допоможе мінімізувати ризик помилкового HLA-типування у пацієнтів з гострою лейкоемією. Рекомендовано підхід 2-2-2, що передбачає 2 збори/2 типи зразків/2 методи типування. Букальний зішкріб можна використовувати як основний зразок для тестування методом секвенування, а зразок крові – для перевірки ідентичності з використанням методу типування з низькою роздільною здатністю. Як альтернативу два букальних зішкріби можна використовувати для виконання вимоги двох незалежних зразків для реципієнта.

Повторне (що дублює) типування HLA за допомогою другого зразка необхідне для підтвердження ідентичності HLA реципієнта. Його можна виконати з низькою або середньою роздільною здатністю та меншим числом локусів HLA, наприклад, HLA-A/B/DRB1.

Точність визначення профілю HLA-антитіл реципієнта відіграє ключову роль у виборі донора. Неправильне визначення неприйнятних антигенів призведе до зменшення ефективності вибору оптимального донора або збільшення ризику донор-специфічних антитіл (DSA).

Вимоги до роздільної здатності та покриття генів для реципієнта і родинного донора/пуповинної крові донора такі ж, як і для донора, що не є родичем. Це дає змогу мінімізувати ризики DSA і максимально використовувати переваги від поєднання сумісності та невідповідності.

Раннє і точне визначення HLA-антитіл у реципієнта критично важливе для ефективного зменшення ризику розвитку DSA в контексті гемопоетичної клітинної терапії. Наявність чітко визначеного профілю HLA-антитіл пацієнта на початку формального пошуку дає змогу уникнути вибору донорів, які несуть HLA-алелі, що несумісні з DSA пацієнта для трансплантації.

Мобілізація стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) за допомогою гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ) значною мірою замінила використання трансплантатів кісткового мозку завдяки простоті збору, уникненню загальної анестезії, швидкому приживленню та нижчій смертності, пов'язаній із ТГСК. Монотерапія Г-КСФ є ефективною для мобілізації СКПК у умовах аутологічної терапії. Додавання інгібітора CXCR4 плериксафору до Г-КСФ для мобілізації прискорює зростання кількості СКПК.

Додавання хіміотерапевтичних засобів, таких як циклофосфамід, до Г-КСФ також може призвести до вищого виходу СКПК за меншої кількості днів аферезу порівняно з одним Г-КСФ і може зменшити тягар залишкової пухлини.

Також доречними є схеми хіміємобілізації з використанням інших хіміотерапевтичних препаратів зі специфічною для захворювання активністю. Пегфілграстим плюс плериксафор також є прийнятними варіантами для мобілізації в умовах аутологічної терапії. Додавання плериксафору як превентивної («вчасної») стратегії у пацієнтів із поганою мобілізацією після введення Г-КСФ з хіміотерапією або без неї є дуже успішним.

Дослідження показали, що для мобілізації алогенних донорів слід використовувати лише Г-КСФ; філграстим донори добре переносять без впливу на довгострокову виживаність реципієнта. Мінімальний цільовий вихід для збору СКПК в алогенних донорів становить $4\text{--}5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- Клінічне оцінювання стану пацієнта перед ТГСК містить:
 - збір анамнезу;
 - фізикальне обстеження й оцінювання функціонального стану, зокрема за шкалою оцінювання функціонального стану ECOG або шкалою функціонального стану Карновського, та індексу маси тіла;
 - підтвердження гістологічного діагнозу;
 - аспірацію та біопсію кісткового мозку для підтвердження стану ремісії (за даними основного захворювання: патологія, проточна цитометрія, цитогенетика, молекулярні дослідження) та виключення інших захворювань;
 - дослідження функції легень, що містять спірометрію, визначення об'єму легень та їхньої дифузійної здатності для оксиду вуглецю (DLCO);
 - електрокардіографію (ЕКГ) з оцінюванням інтервалу QTc;
 - визначення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) за допомогою ехокардіограми (якщо необхідне оцінювання клапанів) або мультиспіральної комп'ютерної томографії (КТ);
 - психосоціальне оцінювання;
 - для алогенної ТГСК — визначення індексу коморбідності (ТГСК-ІК) для прогнозування БРС (калькулятор оцінки ТГСК-ІК: <http://htcti.org/>);
 - рентгенографію грудної клітки (якщо не було зроблено інших її досліджень).
- На етапі передтрансплантаційної підготовки призначають такі лабораторні дослідження:
 - загальний аналіз крові (ЗАК) із диференційованим підрахунком лейкоцитів;
 - визначення групи крові за системою ABO/Rh;
 - біохімічний аналіз (глюкоза крові, креатинін/оціночна швидкість клубочкової фільтрації, електроліти та функціональні печінкові проби (трансамінази і білірубін);
 - протромбіновий час/частковий тромбoplastиновий час;
 - аналіз сечі;
 - тестування на інфекційні захворювання: цитомегаловірус (CMV), вірус простого герпесу (HSV), вірус вітряної віспи (VZV), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), вірус імунodefіциту людини (HIV) та сифіліс;
 - серологічне тестування на токсоплазму (для алогенної ТГК);
 - генотипування коротких tandemних повторів донора і реципієнта для аналізу посттрансплантаційного хімеризму (для пацієнтів, яким проводять алогенну ТГК).
- Для додаткового оцінювання за клінічними показаннями призначають такі дослідження:
 - люмбальна пункція для дослідження спинно-мозкової рідини;
 - обговорення збереження фертильності;
 - тест на вагітність для осіб репродуктивного віку;
 - оцінювання фізичного стану (сила, гнучкість, функції);
 - оцінювання нутритивного статусу;
 - для окремих пацієнтів похилого віку розглянути проведення геріатричного оцінювання;
 - оцінювання стану зубів (для пацієнтів, яким проводять алогенну ТГСК);
 - КТ грудної клітки та/або носових пазух;
 - тестування на вірус Епштейна — Барр або інші інфекційні захворювання у разі високого ризику (наприклад, туберкульоз, стронгїлоїдоз, Т-клітинний лімфотропний вірус людини типів I та II для пацієнтів, яким показано проведення алогенної ТГСК);
 - визначення HLA-антитіл у разі використання HLA-неродинного донора;
 - 24-годинний кліренс креатиніну в сечі (у разі пограничної дисфункції нирок або низької м'язової маси);
 - визначення рівнів тиреотропного гормону, заліза (також рівня феритину), вітаміну D; ліпідів крові; токсикологічний аналіз сечі, якщо в анамнезі є розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин.

4. Призначити консультацію лікаря-пульмонолога та/або аналіз газів артеріальної крові, якщо у пацієнта виявлено, що DLCO < 60%; лікаря-кардіолога, якщо у пацієнта виявлено порушення ФВЛШ.

5. Аналіз HLA-антитіл слід проводити, щойно алогенна ТГСК стає можливим методом лікування для пацієнта. Сиблінг з ідентичним або повністю сумісним HLA вважають оптимальним і першочерговим варіантом для алогенної ТГСК. За відсутності здорових HLA-ідентичних сиблінгів найбільш сприятливим вибором для ТГСК є HLA-сумісні неродинні донори.

6. Оцінювання HLA-типівування перед ТГСК для визначення ступеня сумісності HLA між донором і реципієнтом здійснюють відповідно до графіка HLA-дослідження для реципієнта. Для тестування використовують зразки периферичної крові або букального епітелію, також можуть бути використані волоссяні фолікули та нігті; повторне (що дублює) типування HLA за допомогою другого зразка необхідне для підтвердження ідентичності HLA реципієнта.

7. Типування HLA-DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, та -DPA1 рекомендовано для досягнення кращої відповідності та оцінювання ризику розвитку DSA; для більш точного підбору донорів, а також коли у реципієнта виявлені алелі HLA, специфічні антитіла, може бути необхідне адекватне охоплення генів для отримання двопольового призначення для локусів HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 та -DPB1. Для уникнення вибору донорів, які несуть HLA-алелі, несумісні з DSA пацієнта для трансплантації, на початку формального пошуку необхідний чітко визначений профіль HLA-антитіл пацієнта. Повторне тестування необхідне через 3 тижні після сенсibilізації; для тривалого пошуку повторне тестування проводять через 1-3 місяці; для пацієнтів із високим ризиком (залежні від трансфузій, у разі повторних вагітностей тощо), які отримують потенційно несумісні донорські джерела, слід розглядати наявність профілю HLA-антитіл протягом 30 днів після ТГК.

8. Вибір донора з урахуванням HLA та не-HLA характеристик (табл. 3). Типування, отримане під час залучення неродинного донора, не замінює HLA-типівування, що дублює, за другим, новим зразком. Вимоги щодо роздільної здатності та покриття локусів HLA є такими ж, як і для реципієнта:

- лабораторні дослідження, які потрібно провести потенційному донору, містять:
 - визначення групи крові за системою ABO/Rh,
 - ЗАК із лейкоцитарною формулою та визначенням кількості тромбоцитів,
 - біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, креатинін, білірубін, тощо),
 - тест на вагітність, бо вагітність є протипоказанням до донорства,
 - тестування на інфекційні захворювання: CMV, HSV, VZV, HBV, HCV, HIV та сифіліс,
 - серологічне тестування на токсоплазму;
- потенційний донор ГСК проходить обстеження щонайменше двічі:
 - на етапі відбору (скринінгу),
 - перед допуском до забору ГСК;
- за запитом ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом трансплантації, у разі необхідності можуть бути проведені додаткові дослідження.

9. Мобілізацію СКПК здійснюють згідно з алгоритмом (рис. 1) і за режимами мобілізації СКПК (табл. 4).

10. Для аутологічних донорів мобілізацію СКПК здійснюють за схемами, що містять Г-КСФ плюс плериксафор; Г-КСФ плюс циклофосфамід із плериксафором або без нього; гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (ГМ-КСФ) плюс циклофосфамід із плериксафором або без нього; пегфілграстим плюс плериксафор; тільки Г-КСФ; Г-КСФ плюс хворобоспецифічна хіміотерапія з плериксафором або без нього; мінімальний цільовий вихід для збору СКПК становить $2\text{--}5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг, а цільовий — $4\text{--}5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг.

11. Філграстим призначають як окремий лікарський засіб або як частину схеми хіміємобілізації протягом 4-5 днів після завершення застосування циклофосфаміду (або іншої терапії, спрямованої на лікування захворювання) у дозі 10 мкг/кг маси тіла на добу щоденно або двічі на добу (розділити дозу) як підшкірну ін'єкцію.

12. Початок лейкоферезу показаний, коли кількість CD34+ клітин досягається >20/мкл (на 4-5 день мобілізації):

- пегфілграстим вводять у разовій дозі 6 мг як підшкірну ін'єкцію у перший день; аферез зазвичай починають на четвертий або п'ятий день після введення фактора росту;
- плериксафор зазвичай вводять підшкірно за 11 годин до забору гемопоетичних клітин;
- якщо вихід CD34+ клітин недостатній (< 2×10^6 CD34+ клітин/кг), необхідно розглянути можливість збільшення дози Г-КСФ або зміни схеми введення; якщо лікарський засіб не вводили до забору клітин, рекомендовано також додавання плериксафору до Г-КСФ або застосування хіміотерапії з Г-КСФ;
- плериксафор рекомендовано, коли рівень CD34+ становить < 10/мкл на 4-5 день мобілізації за допомогою одного лише Г-КСФ;
- якщо рівень CD34+ досі становить < 10/мкл у пацієнтів після хіміємобілізації, через 12-14 днів рекомендовано плериксафор за умови зростання кількості лейкоцитів.

13. Для мобілізації алогенних донорів слід використовувати тільки Г-КСФ; мінімальний цільовий вихід для збору СКПК в алогенних донорів становить $4\text{--}5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг.

Філграстим слід вводити у дозі 10 мкг/кг на добу щоденно або двічі на добу (розділені) як підшкірну ін'єкцію протягом 4-5 днів; аферез здебільшого починають на четвертий або п'ятий день після мобілізації. Якщо кількість CD34+ клітин недостатня (< 4×10^6 CD34+ клітин/кг), можливе додавання до Г-КСФ плериксафору; забір кісткового мозку є альтернативним варіантом.

14. Оскільки етап підтримки ГСК може відбуватися не відразу після аферезу, між забором клітин і ТГСК може минути понад 24 години, зазвичай ГСК направляють на кріозберігання. Кріозберігання проводять якнайшвидше після колекції, але не пізніше ніж через 72 години після колекції ГСК. До моменту кріозберігання колект ГСК потрібно зберігати за температури +2+6 °C.

Якщо до кріозберігання заплановано понад 24 години, загальна концентрація нуклеарних клітин (TNC) не має перевищувати 2×10^8 /мл. Зазвичай максимальна допустима концентрація нуклеарних клітин менше ніж 5×10^8 /мл. У разі необхідності колект ГСК може бути розведено аутологічною плазмою, альбуміном людини або іншим середовищем для ресуспендування. Для кріозберігання використовують диметилсульфоксид у концентрації 5-10% та ACD-A як стабілізатор згортання кількістю 0,05-0,25 мл на 1 мл колекту ГСК.

Охолодження зразків ГСК проводять у програмному заморожувачі за швидкості заморожування -1 °C/хвилину до -135 °C; подальше зберігання і транспортування здійснюють за температури нижче ніж -135 °C, переважно між -150 °C та -196 °C. Розморожування проводять швидко на водяній бані за температури +37 °C саме перед трансплантацією.

Трансплантацію проводять протягом 20 хвилин після розморожування.

Попереднє відмивання колекту ГСК від ДМСО не рекомендовано як рутинну процедуру через ризик великої втрати ГСК. Повторне замороження зразків неприпустимо, оскільки така процедура знищує ГСК.

Бажані

15. Під час оцінювання стану донора на етапі передтрансплантаційної підготовки за результатами проведених досліджень визначити:

- індекс ризику захворювання для прогнозування показника загальної виживаності на основі факторів ризику, пов'язаних із захворюванням (<http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/DRI.aspx>);
- ризик венооклюзійної хвороби/синдрому синусоїдальної обструкції (BOX/CCO) для прогнозування ризику BOX/CCO (<http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/VOD.aspx>).

16. Провести оцінювання психосоціальних аспектів пацієнта — бажання лікуватися відповідно до дотримання схем, наявність повного супроводу, психосоціального стану тощо — із подальшим направленням до відповідних фахівців у разі необхідності (психолог, соціальний працівник та ін.).

17. Оцінити стан захворювання (і також цитогенетичне/молекулярне тестування для стратифікації ризику та оцінювання мінімальної залишкової хвороби, якщо це можливо).

18. Типування HLA проводять за міжнародними стандартами FACT-JACIE.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей
Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 26.

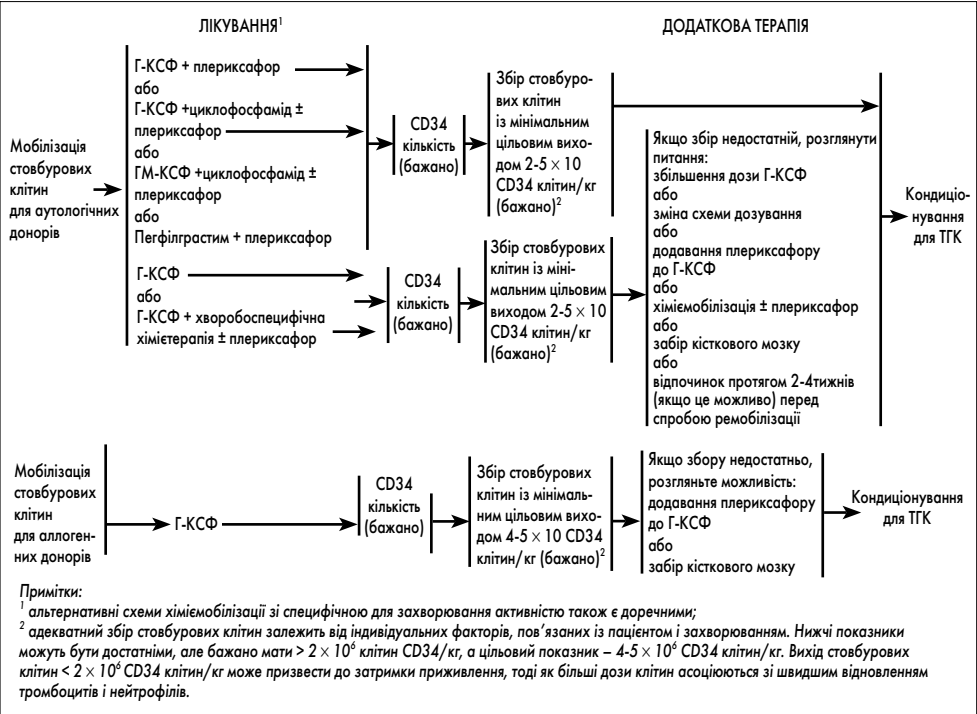
Таблиця 1. Показання до ТГСК у дорослих (вік ≥ 18 років)		
Показання і статус захворювання	Алогенна ТГСК	Аутологічна ТГСК
Гостра мієлоїдна лейкемія		
ПР1, низький ризик	–	КО
ПР1, проміжний ризик	С	КО
ПР1, високий ризик	С	КО
ПР2	С	КО
ПР3+	КО	КО
Відсутність ремісії	КО	–
Гостра промієлоцитарна лейкемія		
ПР1	–	–
ПР2, молекулярна ремісія	КО	С
ПР2, відсутність молекулярної ремісії	С	–
ПР3+	КО	–
Відсутність ремісії	КО	–
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Гостра лімфобластна лейкемія		
ПР1, стандартний ризик	С	КО
ПР1, високий ризик	С	–
ПР2	С	КО
ПР3+	КО	–
Відсутність ремісії	КО	–
Хронічна мієлоїдна лейкемія		
Хронічна фаза 1, чутливість до ТКІ	КО	–
Хронічна фаза 1, рефрактерність до ТКІ	КО	–
Хронічна фаза 2+	С	–
Фаза акселерації	С	–
Фаза бластного кризу	С	–
Мієлодиспластичний синдром		
Низький/проміжний-1 ризик	КО	–
Проміжний-2/високий ризик	С	–
Індукована терапією гостра мієлоїдна лейкемія/мієлодиспластичний синдром		
ПР1	С	–
Мієлофіброз/мієлопроліферативні захворювання		
Первинний, низький ризик	КО	–
Первинний, проміжний/високий ризик	КО	–
Вторинний	КО	–
Гіперезинофільні синдроми, рефрактерність	Р	–
Плазмоклітинні порушення		
Множинна мієлома, первинна відповідь	–	С
Множинна мієлома, чутливий рецидив	КО	С
Множинна мієлома, рефрактерність	КО	КО
Плазмоклітинна лейкемія	КО	КО
Первинний амілоїдоз	–	КО
РОEMS-синдром	–	Р
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	КО
Лімфома Ходжкіна		
ПР1 (ПЕТ негативний)	–	–
ПР1 (ПЕТ позитивний)	–	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	–
Перший рецидив, чутливість	С	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	–
Другий чи подальший рецидиви	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Дифузна В-великоклітинна лімфома		
ПР1 (ПЕТ негативний)	–	–
ПР1 (ПЕТ позитивний)	–	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	–
Перший рецидив, чутливість	КО	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	–
Другий чи подальший рецидиви	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Фолікулярна лімфома		
ПР1	–	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	С	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	С	–
Перший рецидив, чутливість	С	С
Перший рецидив, рефрактерність	С	–
Другий чи подальший рецидиви	С	С

Таблиця 1 (продовження). Показання до ТГСК у дорослих (вік ≥ 18 років)		
Показання і статус захворювання	Алогенна ТГСК	Аутологічна ТГСК
Трансформація високодиференційованої лісмфоми	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Лімфома зони мантиї		
ПР1/ЧР1	КО	С
Первинна рефрактерність, чутливість	С	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	–
Перший рецидив, чутливість	С	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	–
Другий чи подальший рецидиви	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Т-клітинні лімфоми		
ПР1	КО	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	–
Перший рецидив, чутливість	КО	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	–
Другий чи подальший рецидиви	КО	КО
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Лімфоплазмоцитарна лімфома		
ПР1	–	–
Первинна рефрактерність, чутливість	–	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	Р	–
Перший рецидив, чутливість	Р	КО
Перший рецидив, рефрактерність	Р	–
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Лімфома Беркітта		
Перша ремісія	КО	КО
Перший чи подальший рецидив, чутливість	КО	КО
Перший чи подальший рецидив, рефрактерність	КО	–
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Шкірна Т-клітинна лімфома		
Рецидив	КО	КО
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	–
Плазмобластна лімфома		
ПР1	Р	Р
Рецидив	Р	Р
Хронічна лімфоцитарна лейкемія		
Високий ризик, перша чи подальша ремісія	КО	–
Т-клітинна пролімфоцитарна лейкемія	Р	Р
В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія	Р	Р
Трансформація у високодиференційовану лімфому	КО	КО
Солідні пухлини		
Пухлини з герміногенних клітин, рецидив	–	КО
Пухлини з герміногенних клітин, рефрактерність	–	КО
Саркома Евінга, високий ризик	–	КО
Рак молочної залози, ад'ювантний високий ризик	–	–
Рак молочної залози, метастатичний	–	–
Рак нирки, метастатичний	–	–
Незлужкісні захворювання		
Важка апластична анемія, вперше діагностована	С	–
Важка апластична анемія, рецидив/рефрактерність	С	–
Анемія Фанконі	Р	–
Вроджений дискератоз	Р	–
Серпоподібно-клітинні захворювання	КО	–
Таласемія	–	–
Гемофагоцитарний синдром, рефрактерний	Р	–
Хвороби тучних клітин (мастоцити)	Р	–
Загальний варіабельний імунodefіцит	Р	–
Синдром Віскотта – Олдрича	Р	–
Хронічна грануломатозна хвороба	Р	–
Розсіяний склероз	–	–
Системна склеродермія	–	–
Ревматоїдний артрит	–	–
Системний червоний вовчак	–	–
Хвороба Крона	–	–
Поліміозити-дерматоміозити	–	–
Примітка: реципієнтам із цирозом печінки та портальною гіпертензією алогенна ТГСК зазвичай протипоказана. Скорочення: С – стандарт лікування; КО – стандарт лікування з наявними клінічними доказами, клінічна опція; Р – стандарт лікування, рідкісне показання.		

Таблиця 2. Показання до ТГСК у дітей (вік < 18 років)		
Показання і статус захворювання	Алогенна ТГСК	Аутологічна ТГСК
Гостра мієлоїдна лейкокемія		
ПР1, низький ризик	–	–
ПР1, проміжний ризик	КО	–
ПР1, високий ризик	С	–
ПР2+	С	–
Відсутність ремісії	КО	–
Гостра промієлоцитарна лейкокемія, рецидив	Р	Р
Гостра лімфобластна лейкокемія		
ПР1, стандартний ризик	–	–
ПР1, високий ризик	С	–
ПР2	С	–
ПР3+	КО	–
Відсутність ремісії	КО	–
Хронічна мієлоїдна лейкокемія		
Хронічна фаза	КО	–
Фаза акселерації	КО	–
Фаза бластного кризу	КО	–
Мієлодиспластичний синдром		
Низький ризик	КО	–
Високий ризик	С	–
Ювенільна мієломоніцитарна лейкокемія	С	–
Індукований терапією мієлодиспластичний синдром	С	–
Т-клітинна неходжкінська лімфома		
ПР1, стандартний ризик	–	–
ПР1, високий ризик	С	–
ПР2	С	–
ПР3+	КО	–
Відсутність ремісії	КО	–
Лімфобластна В-клітинна неходжкінська лімфома (не Беркитта)		
ПР1, стандартний ризик	–	–
ПР1, високий ризик	С	–
ПР2	С	–
ПР3+	КО	–
Відсутність ремісії	КО	–
Лімфома Беркитта		
Перша ремісія	КО	КО
Перший чи подальший рецидив, чутливість	КО	КО
Перший чи подальший рецидив, рефрактерність	КО	–
Лімфома Ходжкіна		
ПР1	–	–
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	–
Перший рецидив, чутливість	КО	КО
Перший рецидив, рефрактерність	КО	–
Другий чи подальший рецидиви	КО	КО
Анапластична великоклітинна лімфома		
ПР1	–	–
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	–
Перший рецидив, чутливість	КО	КО
Перший рецидив, рефрактерність	КО	–
Другий чи подальший рецидиви	КО	КО
Солідні пухлини		
Пухлини з герміногенних клітин, рецидив	–	КО
Пухлини з герміногенних клітин, рефрактерність	–	КО
Саркома Евінга, високий ризик чи рецидив	–	С
Саркома м'яких тканин	–	–
Нейробластома, високий ризик чи рецидив	–	С
Пухлина Вільмса, рецидив	–	КО
Остеосаркома, високий ризик	–	КО
Медулобластома, високий ризик	–	КО
Інші злоякісні пухлини головного мозку	–	КО
Незлаякісні захворювання		
Важка апластична анемія, вперше діагностована	С	–
Важка апластична анемія, рецидив/рефрактерність	С	–
Анемія Фанконі	Р	–
Вроджений дискератоз	Р	–
Анемія Даймонда – Блекфена	Р	–
Серпоподібно-клітинні захворювання	КО	–
Таласемія	С	–
Вроджена амегакаріоцитарна тромбоцитопенія	Р	–
Важкий комбінований імунodefіцит	Р	–
Т-клітинний імунodefіцит, SCID варіант	Р	–
Синдром Віскотта – Олдріча	Р	–
Гемофагоцитарні розлади	Р	–
Лімфопроліферативні розлади	Р	–
Важка вроджена нейтропенія	Р	–
Хронічна гранулематозна хвороба	Р	–
Інші розлади фагоцитарних клітин	Р	–
ІРЕХ синдром	Р	–
Ювенільний ревматоїдний артрит	–	Р
Системна склеродермія	–	Р
Інші аутоімунні та імунні дисрегуляторні розлади	Р	–

Таблиця 3. Алгоритм вибору донора для аллогенної ТГСК		
Кроки	Критерії	Коментарі
1. Обстеження реципієнта	а) висока роздільна здатність: HLA-A/B/C/DRB1/DPB1 - мінімально б) висока роздільна здатність: HLA-A/B/C/DRB1/DRB345/ DQA1/DQB1/DPA1/DPB1 - оптимально в) аналіз профілю HLA-антитіл методом SAB	Повний профіль HLA та антитіл реципієнта може забезпечити швидкий, ефективний і точний пошук донорів
	а) РД б) НД в) пуповинна кров (одинаць пуповинної крові)	Краще розглядати всі варіанти джерел донорських клітин, що використовуються в центрі трансплантації пацієнта
3. Пошук донора за пріоритетністю	а) HLA-сумісний здоровий РД б) 8/8 сумісний НД в) 7/8 сумісний НД, гаплоідентичний донор, одинаць пуповинної крові г) ≥ 4/8 сумісний НД	Характеристики пацієнта, досвід центру трансплантації та результати пошуку (кількість донорів, наявність, логістика) потрібно враховувати разом із важливими характеристиками донора для остаточного вибору
	а) молодший вік донора	У межах однієї категорії донорів, без ризиків DSA, перевагу надають молодшим донорам
4. Важливі характеристики донора	б) знизити ризики DSA за допомогою уникнення донорських джерел, на які націлені DSA, серед них DRB345, DQA1 та DPA1	Поріг DSA для виключення донорів буде специфічним для пацієнта і трансплантаційного центру. Під час оцінювання DSA для остаточного вибору донора слід враховувати такі фактори, як злаякісне захворювання, терапія консолідаційна і режим кондиціонування, результати пошуку донорів і досвід центру трансплантації із десенсибілізації тощо
	в) врахування DPB1 ¹ : • відповідність високоекспресованому алелю DPB1 реципієнта • уникання недозволених невідповідностей за DPB1 • мінімізація кількості невідповідностей за алелями DPB1	Відповідність алелям HLA-DPB1, експресію, прийнятні та неприйнятні невідповідності слід враховувати як критерії відбору донорів, коли доступні кілька 8/8 сумісних молодших донорів без ризику DSA. Пріоритетність цих характеристик буде залежати від результатів пошуку і ризику рецидиву порівняно з ризиком ХТПХ
	г) мінімізація кількості невідповідностей у низько-експресованих локусах DRB345, DQ і DP	Перевагу надають менше ніж 3 невідповідностям, особливо у 7/8 сумісних донорів
5. Додаткові дані	Серологічний статус CMV донора і реципієнта: • алореактивність NK-клітин та KIR ² • сумісність ABO • статъ	Щодо впливу цих варіабельностей немає консенсусних даних і думок
Примітки: ¹ врахування DPB1, представлені в цій таблиці, застосовують до 8/8 сумісних неспоріднених донорів; ² повідомлялося, що алореактивність NK-клітин та KIR впливають на результат трансплантації, особливо у разі гострої мієлоїдної лейкокемії. Скорочення: РД – родинний донор; НД – неродинний донор.		

Таблиця 4. Режими мобілізації ГСК		
Донори	Режими	
Аутологічні донори	Філграстим ± Плериксафор	Філграстим: 10 мкг/кг маси тіла підшкірно протягом 4-5 днів. Продовжувати щодня, доки не буде досягнуто мети збору. Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу
	Філграстим + Циклофосфамід ± Плериксафор	Циклофосфамід: 1500-3000 мг/м² в/в на 1 дозу. Філграстим: 10 мкг/кг маси тіла підшкірно Щодня, починаючи через 24 години після прийому циклофосфаміду, до досягнення мети збору. Починайте аферез щонайменше через 4-5 днів після введення циклофосфаміду. Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу
	Сарграмостим + Циклофосфамід ± Плериксафор	Циклофосфамід: 1500-3000 мг/м² в/в за 1 дозу. Сарграмостим: 250 мкг/м²/добу підшкірно. В/в протягом 24 годин або підшкірно один раз на добу. Щодня, починаючи через 24 години після прийому циклофосфаміду, до досягнення мети збору. Починайте аферез щонайменше через 4-5 днів після введення циклофосфаміду. Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу
	Пегфілграстим + Плериксафор	Пегфілграстим: 6 мг підшкірно в 1 день. Плериксафор 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) в 3 день із подальшим аферезом в 4 день
Алогенні донори	Філграстим	10 мкг/кг маси тіла донора підшкірно (або розділити двічі на день) Щодня протягом 4-5 днів. Збір на 4 або 5 день



Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 26.

Розділ III. Кондиціонування для підготовки ТГСК

Положення СМД. Кондиціонування проводять перед ТГСК для знищення залишкового пухлинного клону (якщо він є), а також пригнічення власного кісткового мозку пацієнта і створення умов для приживлення донорських ГСК; передбачає застосування хіміотерапії, імунотерапії, іноді у поєднанні з опроміненням.

Обсяг необхідної терапії визначають індивідуально — ініціальними характеристиками захворювання (статус захворювання, імунотип, молекулярно-генетичні перебудови) та відповіддю на терапію (швидкістю і повнотою елімінації пухлинного клону), що сукупно визначає групу ризику пацієнта стосовно прогнозу за основним захворюванням.

Вибір режиму кондиціонування — мієлоаблативний (МА), немієлоаблативний (НМА) або режим кондиціонування зі зниженою інтенсивністю (КЗІ). Це рішення, яке ухвалює команда трансплантологів під час оцінювання стану реципієнта перед трансплантацією або перегляду результатів тестування стану органів перед трансплантацією, оцінювання немічності/геріатричного оцінювання тощо.

Обґрунтування. ТГСК передбачає інфузійне введення гемопоетичних клітин після підготовки за допомогою цитотоксичних схем кондиціонування для подолання захворювання і відновлення адекватної гемопоетичної та імунної функції.

Для забезпечення приживлення здорових донорських клітин у разі алогенної ТГСК для знищення злоякісних клітин у кістковому мозку (якщо використовують МА-терапію) та імуносупресії реципієнта призначають схеми кондиціонування. У разі аутологічної ТГСК МА-схеми кондиціонування застосовують для лікування злоякісної пухлини. Після цього, щоб відновити кровотворення та імунну систему, проводять рятівну терапію шляхом інфузії власних клітин пацієнта, які збирають і зберігають перед проведенням високодозової терапії.

Пацієнти, які не мають HLA-сумісного донора, також можуть бути кандидатами на ТГСК від гаплоідентичного або наполовину HLA-сумісного родинного донора. До переваг гаплоідентичної ТГСК належать нижчі витрати на закупівлю і швидка доступність клітинних продуктів, тоді як серед недоліків — підвищений ризик відторгнення трансплантату і ХТПХ порівняно з HLA-сумісною ТГСК. Показано, що застосування циклофосфаміду після трансплантації знижує частоту ХТПХ у реципієнтів гаплоідентичної ТГСК. Деякі дослідники також схилиються до використання трансплантатів кісткового мозку для гаплоідентичної ТГСК і HLA-несумісної ТГСК від неродинних донорів, щоб знизити ризик виникнення ХТПХ.

Специфічний для трансплантації гемопоетичних клітин індекс коморбідності (ТГК-ІК) прогнозує ризик безрецидивної смертності після трансплантації точніше, ніж вік та функціональний стан, але він не прогнозує ризику рецидиву.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Вибір інтенсивного режиму кондиціонування для алогенної ТГСК насамперед залежить від:

- віку пацієнта;
- функціонального стану;
- ТГК-ІК та інших відповідних супутніх захворювань;
- типу захворювання;
- стану ремісії (зокрема вимірюваної залишкової хвороби);
- історії попередньої ТГСК.

2. Основні схеми МА, НМА та режимів КЗІ, які зазвичай застосовують у разі алогенної трансплантації.

3. МА-режим кондиціонування спричиняє незворотну (або близьку до незворотної) панцитопенію; необхідна підтримка ГСК для порятунку функції кісткового мозку та запобігання смерті, пов'язаної з аплазією; схеми МА можуть бути кращими для молодих та фізично міцних пацієнтів за таких типів захворювань:

- ГЛЛ (перевагу надають схемам на основі тотального опромінення тіла — TOT);
- ГМЛ;
- ХМЛ;
- МДС.

4. НМА-режим кондиціонування спричиняє мінімальну цитопенію і не потребує абсолютної підтримки ГСК.

5. КЗІ є режимом кондиціонування, який не відповідає МА або НМА; режими КЗІ/НМА можуть бути кращими за таких типів захворювання:

- лімфоми (неходжкінські або лімфома Ходжкіна);
- хронічна лімфоцитарна лейкемія;
- захворювання плазматичних клітин (наприклад, множинна мієлома, плазматична клітинна лейкемія);

- пацієнти, які отримали попередню аутологічну ТГСК;
- пацієнти похилого віку або фізично неспроможні (що стосується також ТГК-ІК).

6. Для аутологічної ТГСК режими кондиціонування застосовують за типом захворювання.

7. Модифікації дози за масою тіла для лікарських засобів, які зазвичай використовують у схемах кондиціонування.

8. Для запобігання або зменшення токсичних ускладнень режимів кондиціонування слід враховувати такі особливості деяких лікарських засобів:

- пацієнтам зі значною легеневою дисфункцією рекомендовано дотримуватися обережності під час застосування високих доз бусульфону, кармустину та високих доз TOT;
- підвищений ризик синдрому синусоїдальної обструкції був пов'язаний із застосуванням високих доз бусульфону і високих доз TOT у пацієнтів із суттєвими порушеннями функції печінки та схеми на основі подвійного алкілатора з інотузумабом озогаміцином або гемтузумабом озогаміцином перед трансплантацією;
- комбінація сиролімусу і такролімусу може бути пов'язана з підвищеним ризиком синдрому синусоїдальної обструкції та тромботичної мікроангіопатії, особливо під час застосування разом із МА-режимами;

- лікарський засіб тіотепа може виводитися через шкіру, тому необхідний особливий догляд за шкірою (відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

Розділ IV. Діагностика та лікування ускладнень, пов'язаних із проведенням ТГСК (хвороба «Трансплантат проти хазяїна»)

Положення СМД. Для отримання довгострокових результатів у реципієнтів після аутологічної або алогенної ТГСК заходи з оптимальної підтримки і догляду за пацієнтами мають передбачати: раннє виявлення ознак і симптомів ХТПХ; своєчасну діагностику різних клінічних проявів ХТПХ, серед них оцінювання ураження органів, моніторинг відповіді на лікування та підтримувальні заходи.

Лікування ХТПХ у разі легких проявів, що обмежені одним органом, полягає в ретельному спостереженні, місцевому лікуванні або уповільненні зниження дози імуносупресивних засобів. У разі тяжких проявів або мультиорганному ураженні застосовують системне лікування глюкокортикостероїдами (ГКС); для пацієнтів, у яких відсутня відповідь на початкову стероїдну терапію, може знадобитися додавання засобів другої лінії.

Обґрунтування. Посттрансплантаційні ускладнення поширені і після алогенної, і після аутологічної ТГСК і часто спричинені схемою кондиціонування, затримкою імунного відновлення та/або ХТПХ (для алогенної ТГСК і дуже рідко для аутологічної ТГСК). На ризик і тип ускладнень також впливають фактори, пов'язані з пацієнтом, такі як вік, стан здоров'я і супутні захворювання.

До ранніх ускладнень (зазвичай виникають протягом перших 100 днів після ТГСК) належить тривала цитопенія/затримка приживлення; виникнення інфекцій; у реципієнтів алогенної ТГК може розвинутися гостра ХТПХ (гХТПХ), за якої лімфоцити донора розпізнають тканини реципієнта як чужорідні, що призводить до імуноопосередкованого пошкодження клітин кількох органів, таких як шкіра, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і печінка; синдром синусоїдальної обструкції (ССО), та інші органні токсичні ефекти, такі як кардіоміопатія або синдром ідіопатичної пневмонії.

До пізніх ускладнень (зазвичай виникають після перших 100 днів після ТГСК) належить виникнення інфекції; пізні променеві токсичні ефекти (наприклад, катаракта і гіпотиреоз); у реципієнтів алогенної ТГК може розвинутися хронічна ХТПХ (хХТПХ) із імуноопосередкованим пошкодженням клітин кількох органів, таких як шкіра, ШКТ і печінка; пізні токсичні ефекти хіміотерапії (наприклад, серцева недостатність); дисфункції органів, вторинні злоякісні новоутворення, зокрема пов'язані з терапією мієлоїдні новоутворення, рак молочної та щитоподібної залоз, меланома і немеланомний рак шкіри, ендокринопатії й безпліддя серед іншого.

Поширеними причинами БРС після аутологічної ТГК є органний токсичний ефект, серцево-судинні захворювання й інфекційні ускладнення. Частота випадків ХТПХ зростає в останні роки, насамперед через збільшення використання неродинних та/або HLA-несумісних донорів і Г-КСФ-мобілізованих СКПК серед інших факторів. ХХТПХ є основною причиною БРС після алогенної ТГСК, має значний вплив на якість життя і розвивається протягом першого року після ТГСК у більшості пацієнтів, але може розвиватися і через багато років. ХХТПХ вражає багато органів і характеризується фіброзом і варіабельними клінічними ознаками, схожими з аутоімунними розладами.

Факторами ризику розвитку гХТПХ є ступінь HLA-сумісності; тип донора; джерело трансплантата. Шкіра, ШКТ і печінка — це три органи, які насамперед уражаються у разі гХТПХ, що характеризується макулопапульозним висипом; симптомами, пов'язаними із ШКТ, такими як нудота, блювання та діарея, а також білірубінемією. Паталогоанатомічне підтвердження гХТПХ слід розглядати, коли це можливо, особливо перед посиленням системної імунної супресії. Хоча біопсія шкіри не є абсолютно чутливою або діагностичною, біопсія ШКТ і печінки зазвичай є діагностичною, і усі біопсії можуть допомогти виключити інші діагностичні міркування.

Приблизно від 40 до 50% пацієнтів із гХТПХ або хХТПХ мають резистентне до ГКС захворювання, яке асоціюється з високим показником смертності. Руксолітиніб є рекомендованим лікарським засобом для пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПХ, який має відповідні показання в інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ.

Неконтрольована проліферація життєздатних донорських Т-лімфоцитів у імуноскомпроментованому організмі, які є безпосередньою причиною ХТПХ, пов'язаної з трансфузією (ТА-ХТПХ). Саме тому одним із ключових моментів профілактики ТА-ХТПХ є забезпечення пацієнтів в до- і посттрансплантаційний період опроміненими та лейкоредукованими компонентами крові. Всі клітинні компоненти крові (еритроцити, тромбоцити, гранулоцити) потрібно опромінити перед переливанням (іонізуючим (рентген) опроміненням у дозі 25-50 Гр).

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Діагностичні дослідження/обстеження, необхідні у разі підозри щодо ХТПХ, проводять відповідно до алгоритму (рис. 2).

2. Для виключення причин, не пов'язаних із ХТПХ, за клінічними показаннями можна призначити додаткові дослідження:

- біопсія ШКТ (езофагогастроуденоскопія, колоноскопія та/або гнучка сигмоїдоскопія); для виключення інфекційної етіології діареї можна провести аналіз калу;
- візуалізаційне обстеження для оцінювання етіології порушень функціональної печінкової проби (ФПП) (наприклад, ультразвукове дослідження —УЗД) та або/КТ органів черевної порожнини);
- біопсія печінки та/або тестування на вірусну реактивацію можуть бути використані для виключення причин дисфункції печінки, не пов'язаних із ХТПХ; транс'югулярний доступ може бути кращим, особливо за наявності тромбоцитопенії або коагулопатії;
- органоспрямована біопсія — для підтвердження діагнозу гХТПХ: біопсія підозрілих ділянок шкіри за наявності шкірного висипу; біопсія нижніх відділів ШКТ у разі діареї; розглянути можливість проведення біопсії верхніх відділів ШКТ у разі нудоти/блювання.

3. У разі підтвердження підозри на гХТПХ необхідно визначити стадію гХТПХ.

Якщо є підозра на хХТПХ, біопсія не є обов'язковою, коли у пацієнта наявна хоча б одна з діагностичних ознак хХТПХ.

4. Лікувальну тактику гХТПХ визначають за ступенем захворювання.

5. Для пацієнтів із гХТПХ I ступеня терапією першої лінії є:

- продовження (або відновлення) прийому початкового імуносупресивного засобу (засобів) і призначення місцевих ГКС (наприклад, триамцинолон, клобетазол) та/або місцевого такролімусу;
- рекомендовано місцеві ГКС середньої й високої ефективності, за винятком обличчя та інтертригінозних ділянок, де слід використовувати гідрокортизон у низькій дозі (щоб уникнути атрофії шкіри, телеангіектазій та акнеподібного висипу);
- за потреби можна використовувати антигістамінні лікарські засоби для симптоматичного полегшення свербіж;
- якщо є відповідь на терапію першої лінії, про що свідчить зникнення висипу і супутніх симптомів, необхідно зменшити дозу імуносупресивного(-их) препарату(-ів) настільки, наскільки це клінічно доцільно, а місцеві ГКС можна відмінити;
- якщо відсутня відповідь на терапію першої лінії, продовжити застосування місцевих ГКС; пацієнтів із прогресуванням та/або симптоматичними висипами (наприклад, свербіж, біль, лущення, зростання ураження площі поверхні тіла) слід лікувати відповідно до рекомендацій для гХТПХ II-IV ступеня.

6. Для пацієнтів із гХТПХ II-IV ступеня слід відновити, продовжити або посилити терапію початковим імуносупресивним засобом(-ами), з моніторингом або без моніторингу:

- стандартним варіантом терапії першої лінії є призначення системних ГКС ($\pm$ місцеві ГКС), якщо вони не протипоказані або не пов'язані з тяжкою непереносимістю;
- будесонід сам по собі менш ефективний під час лікування верхніх відділів ШКТ;
- пацієнтам із гХТПХ II ступеня можна призначати 0,5-1 мг/кг/добу метилпреднізолону (або еквівалентну дозу преднізолону);
- пацієнтам із більш високим ступенем гХТПХ слід призначати вищі дози системних ГКС (1-2 мг/кг/добу метилпреднізолону або еквівалент дози преднізолону);
- пацієнти, які приймають високі дози ГКС, потребують значної підтримувальної терапії;
- сиролімус розглядають як альтернативу системним ГКС у терапії першої лінії для пацієнтів зі стандартним ризиком гХТПХ, визначеним за клінічними показниками і статусом біомаркерів;
- якщо є відповідь на терапію першої лінії (повне зникнення ХТПХ або покращення стану принаймні одного органа без прогресування в інших органах), ГКС слід відмінити настільки, наскільки це клінічно доцільно;
- якщо відсутня відповідь на терапію першої лінії, до ГКС додають інший системний засіб (засоби) з поступовою відміною ГКС, якщо це клінічно доцільно; рекомендованими лікарськими засобами (ЛЗ) у разі стероїд-резистентної гХТПХ є алемтузумаб; антитимоцитарний глобулін (кінський); базиликсимаб; ведолізумаб; етанерцепт; інфліксимаб; мофетил мікофенолат; руксолітиніб; сиролімус; такролімус; тоцилізумаб; циклоспорин, а також екстракорпоральний фотофорез;

7. За підозри на хХТПХ необхідні додаткові обстеження, щоб виключити причини симптомів, що не пов'язані з хХТПХ: інфекції, токсичний вплив ЛЗ, зловикористання новотворення та інші причини; основні ознаки та симптоми хХТПХ.

8. Лікувальну тактику хХТПХ визначають за ступенем захворювання і призначають після оцінювання терапевтичної відповіді на лікування ГКС.

9. Пацієнтам зі стероїд-резистентною ХТПХ терапію призначають із урахуванням профілю токсичності ЛЗ, наслідків попереднього лікування, взаємодії з іншими ЛЗ; потрібно враховувати ступінь тяжкості ураження органа і збереження функцій; рекомендовані ЛЗ у разі стероїд-резистентної гХТПХ (табл. 5), а також екстракорпоральний фотофорез.

10. Підтримувальна терапія пацієнтів із ХТПХ має на меті профілактику інфекцій, на фоні ескаляції імуносупресивної терапії розпочинають відповідну антимікробну профілактику; лікування інфекцій, пов'язаних з онкологічними захворюваннями; спостереження за реактивацією CMV, особливо у пацієнтів, які є реципієнтами алогенної ТГСК.

11. Пацієнтам, які отримують імуносупресивну терапію або мають активну ХТПХ, слід уникати застосування живих вакцин; повторна вакцинація проти COVID-19 рекомендована усім реципієнтам алогенної ТГСК, але не раніше ніж за 3 місяці після проведеної ТГСК.

12. Пацієнтам із ХТПХ не рекомендовано рутинне застосування профілактичної замісної терапії внутрішньовенного (в/в) введення імуноглобуліну (IVIG); профілактика IVIG рекомендована у пацієнтів із хХТПХ із рецидивними інфекціями синусів та легень.

13. Пацієнтам, що приймають високі дози ГКС, розглянути можливість призначення препаратів вітаміну D і кальцію. Пацієнтам, які колись приймали високі дози ГКС, рекомендовано проводити моніторинг рівня вітаміну D і вимірювати мінеральну щільність кісткової тканини за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Розглянути можливість профілактики ХТПХ печінки урсодезоксихолевою кислотою.

14. Починаючи із 6-12 місяців після ТГСК, усім пацієнтам із ХТПХ необхідно проводити дерматологічне, стоматологічне, офтальмологічне обстеження.

15. Пацієнтів із гХТПХ шкіри має оглянути лікар-дерматолог; їм слід уникати прямих сонячних променів та фотосенсибілізуючих засобів, а також необхідно застосовувати сонцезахисний крем.

16. Пацієнтам із ШКТ-формою гХТПХ можливе застосування опіоїдів у разі сильного болю у животі та діареї; для контролю тяжкості діареї можливе призначення октреотиду до зникнення симптомів або після 7 днів лікування; можливе застосування місцевих ГКС, таких як будесонід.

Необхідний контроль дефіциту білка, мікроелементів (наприклад, магнію і цинку) та вітамінів (наприклад, тіаміну, вітамінів B₁₂ і D), за необхідності проводити відповідну корекцію; для пацієнтів зі зміненим психічним статусом слід розглядати моніторинг дефіциту тіаміну.

Повне парентеральне харчування слід розглядати у пацієнтів з об'ємною діареєю або поганою переносимістю перорального прийому їжі.

Пацієнтам із тривалою діареєю показано пероральний прийом ферментів підшлункової залози й обстеження стосовно мальабсорбції та можливої атрофії підшлункової залози.

Рекомендована консультація гастроентеролога щодо ендоскопічного розширення стравоходу у зв'язку з можливим розвитком стравохідних перетинок та стриктур.

17. Найбільш поширеним ускладненням хронічної оральної ХТПХ є ксеростомія:

- за відсутності протипоказань у разі тяжкої ксеростомії можна розглянути застосування сіалогенних ЛЗ;
- усіх пацієнтів із підозрою на хронічну оральну ХТПХ має оглянути стоматолог;
- за наявності молочниці в ротовій порожнині слід проводити відповідну місцеву протигрибкову терапію.

18. У разі хронічної очної ХТПХ необхідно здійснювати заходи для зниження сухості, запалення та підвищення вологості поверхні ока. Пацієнта має обстежити офтальмолог, бажано з досвідом роботи із ХТПХ, він має перебувати під його подальшим спостереженням.

19. У разі хронічної ХТПХ геніталій пацієнтів із вульво-вагінальними симптомами має оглянути акушер-гінеколог.

За наявності сечостатевого розладу та/або склеротичних змін необхідне урологічне і дерматологічне обстеження.

У разі проведення диференціальної діагностики постменопаузальних змін у жінок необхідне направлення на консультацію до акушера-гінеколога, а також можна розглянути питання початку місцевої естрогенної або системної гормональної терапії комбінованими лікарськими засобами (естрогенами/прогестеронами).

За наявності ліхеноїдних уражень шкіри чи еректильної дисфункції у чоловіків із хХТПХ крайньої плоти та статевого члена пацієнта слід направити до уролога або дерматолога.

20. У разі хХТПХ нервової системи пацієнтам із міопатією та/або нейропатією, обмеженим обсягом рухів унаслідок склеротичних змін шкіри необхідна консультація фізіотерапевта.

21. Для профілактики трансфузійних ускладнень:

- реципієнти, які перенесли ауто-ТГСК, повинні отримувати опромінені клітинні компоненти крові від початку кондиціонування, причому це необхідно переглянути через 6 місяців після трансплантації, до повного відновлення Т-лімфоцитарної ланки;
- реципієнти, які перенесли ало-ТГСК, повинні отримувати опромінені клітинні компоненти крові з моменту кондиціонування та протягом мінімум 12 місяців після трансплантації;
- пацієнти з активною ХТПХ або імуносупресією ХТПХ повинні далі отримувати опромінені клітинні компоненти крові;
- реципієнти клітинних компонентів, донор яких обраний за HLA-сумісністю.

22. Для безпечного трансфузійного супроводу пацієнтів на усіх етапах ТГСК необхідно:

- опромінення усіх клітинних компонентів крові (еритроцити, гранулоцити, тромбоцити) для запобігання ТА-РТПГ;
- використання лейкофільтрованих (лейкодеплетованих) компонентів крові для зниження ризику HLA-алоімунізації у пацієнтів гематологічного профілю, яким багаторазово проводять трансфузії, а також для зменшення частоти трансфузійних реакцій та передачі CMV;
- забезпечення ABO, Rh (D) та фенотип-індивідуальної сумісності між донором і реципієнтом;
- переливання несумісних за ABO компонентів крові за життєвими показаннями потрібно проводити згідно з вимогами чинного законодавства.

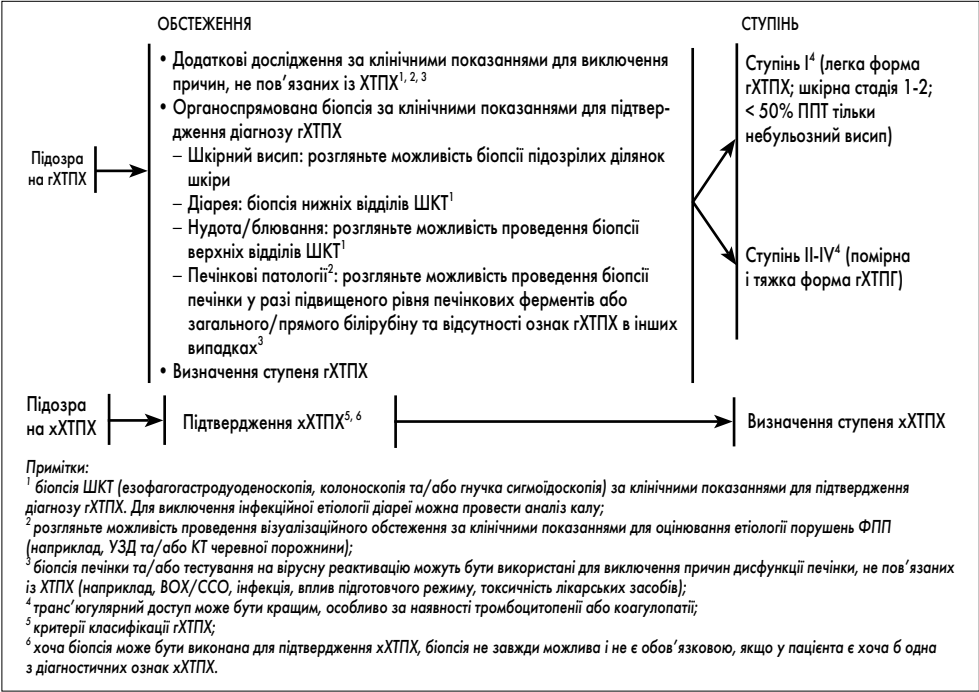


Рис. 2. Алгоритм діагностики та обстеження у разі ХТПХ

Таблиця 5. Рекомендовані системні лікарські засоби для стероїд-рефрактерної ХТПХ	
Гостра ХТПХ	Хронічна ХТПХ
Лікарські засоби 1 категорії	
Руксолітиніб	Руксолітиніб (категорія 1) Ібрутиніб
Альтернативні ЛЗ	
Алемтузумаб АТГ Базиліксимаб Такролімус, циклоспорин Етанерцепт ЕКФ Інфліксимаб Сиролімус Мофетилу мікофенолат Тоцилізумаб Ведолізумаб	Алемтузумаб Такролімус, циклоспорин Етанерцепт ЕКФ Гідроксихлорохін Іматиніб Низькі дози метотрексату Сиролімус Мофетилу мікофенолат Ритуксимаб

Продовження на стор. 32.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 26.

Розділ V. Екстракорпоральний фотоферез у посттрансплантаційному періоді для пацієнтів із ХТПХ

Положення СМД. Екстракорпоральний фотоферез (ЕКФ) — це форма імунотерапії, яка включає *ex vivo* вплив на мононуклеарні клітини, отримані за допомогою аферезу, фотосенсибілізуючого агента й ультрафіолетового А (UVA) опромінення з наступною реінфузією клітин пацієнту.

Після підтвердження необхідності терапії ЕКФ для кожного пацієнта створюють індивідуальний деталізований план курсу ЕКФ із відповідними режимами введення клітин та аферезів.

Під час проведення ЕКФ потрібно провести оцінювання ефективності процедури ЕКФ і корегування за необхідності, а також своєчасне виявлення та лікування ускладнень.

Обґрунтування. Вважають, що клінічна активність ЕКФ опосередковується імунотропними ефектами УФ-світла. Точний механізм, за допомогою якого ЕКФ покращує ХТПХ (гостру чи хронічну), неясний, але може включати нормалізацію популяцій CD4+/CD8+ лімфоцитів, збільшення кількості CD3-/CD56+ природних кілерів та/або зменшення кількості циркулюючих дендритних клітин.

Наявні дані, що у пацієнтів із стероїд-резистентною гХТПХ II-IV ступеня щотижнева терапія ЕКФ призводить до повного зникнення симптомів гХТПХ у пацієнтів з ураженням шкіри та ураженням печінки або ШКТ.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. ЕКФ призначають як другу або наступну лінію терапії гострої або хронічної форми ХТПХ, ступінь II-IV; пацієнтам із протипоказаннями до системної імуносупресії або з тяжкими побічними ефектами від неї.

2. Для гХТПХ послідовно виконують:

- 1 цикл (дві-три послідовні процедури ЕКФ) на тиждень протягом 4-8 тижнів або до відповіді на терапію ЕКФ;

- оцінювання ефективності терапії ЕКФ для подальшого корегування терапії за такими варіантами: індивідуальне корегування частоти процедур до 1-го циклу на 2 тижні протягом 4-х тижнів чи довше, або продовження курсу в попередньому режимі, або припинення курсу ЕКФ;

- далі знову виконують оцінювання ефективності терапії ЕКФ в попередньому режимі для подальшого індивідуального корегування частоти процедур до 1-го циклу на 4 тижні тривало або різке припинення.

3. Для хХТПХ залежно від проявів або такий самий підхід, як при гХТПХ:

- один цикл (дві-три послідовні процедури ЕКФ) на тиждень протягом 4-х тижнів; далі проводять оцінювання ефективності та можливе корегування частоти процедур: до одного циклу на 2 тижні протягом 4-х тижнів або довше з подальшим оцінюванням ефективності та можливим корегуванням частоти процедур до одного циклу на 4 тижні тривало, або з можливістю припинення курсу ЕКФ на будь-якому етапі лікування відповідно до критеріїв припинення ЕКФ;

- інший варіант процедури передбачає проведення одного циклу на 2 тижні протягом 10-12 тижнів або довше з подальшим оцінюванням ефективності та можливим корегуванням частоти процедур до одного циклу на 4 тижні — тривало з можливістю припинення курсу ЕКФ на будь-якому етапі лікування відповідно до критеріїв припинення ЕКФ.

3. Критерії оцінювання ефективності терапії ЕКФ:

- клінічне покращення симптомів ХТПХ, зменшення шкірних висипів, поліпшення функції печінки та ШКТ згідно з відповідними класифікаціями;

- зниження потреби в системних ГКС та інших імуносупресантах.

4. Критерії припинення терапії ЕКФ:

- досягнення повної або часткової ремісії симптомів ХТПХ (повна або часткова відповідь на ЕКФ), прояви ХТПХ оцінюють під час кожного візиту пацієнта;

- відсутність клінічного покращення після 8-12 тижнів терапії;

- розвиток серйозних побічних ефектів, пов'язаних із процедурою.

5. Протипоказання до ЕКФ:

- абсолютні: вагітність/лактация; афакія; серцево-судинні порушення, неконтрольована гіпотонія, кровотеча; легенева недостатність (інші респіраторні порушення); лихоманка;

- відносні: тромбоцитопенія (перед початком аферезу рівень тромбоцитів не менше ніж $30 \times 10^{12}/л$, лейкоцити не менше ніж $1 \times 10^9/л$, гемоглобін не менше ніж 70 г/л); артеріальна гіпотензія; низький гематокрит; відома гепарин-індукована тромбоцитопенія (якщо використовують гепарин під час аферезу); серцево-судинна недостатність.

Розділ VI. Ведення пацієнтів після ТГСК

Положення СМД. Для покращення результатів виживаності після ТГСК слід провести:

- оцінювання приживлення трансплантата у встановлені терміни;
- моніторинг рецидиву захворювання;
- виявлення зниження попереднього рівня химеризму;
- інтенсивну підтримувальну терапію до моменту приживлення;
- своєчасне виявлення та лікування ускладнень після ТГСК.

Обґрунтування. Удосконалення методів ТГСК та підтримувальної терапії призвело до покращення виживаності після ТГСК. Однак рецидиви захворювання й ускладнення після трансплантації досі становлять основну загрозу для тих, хто вижив після ТГСК. Рецидиви захворювання частіше трапляються у пацієнтів із запущеною хворобою й у тих, хто отримує схеми кондиціонування НМА. Інтенсивну підтримувальну терапію потрібно проводити усім реципієнтам після трансплантації до моменту приживлення.

Високий ризик рецидивів спостерігають у пацієнтів із пізніми стадіями захворювання та у разі застосування режимів кондиціонування зі зниженою інтенсивністю, що обґрунтовує потребу в обов'язковій інтенсивній підтримувальній терапії усім реципієнтам до приживлення трансплантата.

Для оцінювання ефективності проведеної ТГСК застосовують критерії приживлення, відторгнення трансплантату та його недостатності, поганої функції трансплантату показників донорського химеризму та інші, визначені консенсусом Американської асоціації трансплантації та клітинної терапії.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Комплексне оцінювання ефективності та своєчасного виявлення ускладнень чи ознак рецидиву проведеної алогенної ТГСК містить:

- приживлення нейтрофілів: критерій «відновлення нейтрофілів» визначено як три послідовних дні з абсолютною кількістю нейтрофілів $\geq 500/мл$ після найнижчого рівня після ТГСК;

- приживлення тромбоцитів: критерій «відновлення тромбоцитів» визначено як три послідовних дні з абсолютною кількістю тромбоцитів $20\,000/мкл$ або вище за відсутності їх переливання протягом 7 днів поспіль;

- відторгнення трансплантату проти неспроможності трансплантату: визначено «відторгнення трансплантату» як імунотропний процес, тоді як «неспроможність трансплантату» становить ширший спектр вірогідних чинників його виникнення, серед них і дозу клітин, базове захворювання, інфекцію, медикаментозну індукованість процесу та імунотропну подію;

- недостатність трансплантату (первинна) (відповідно до джерела клітин): стовбурові клітини периферичної крові: визначено «неспроможність трансплантату» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів $500/мл$ на +30 день із супутньою панцитопенією; нестимульований КМ: визначено «неспроможність трансплантату» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів $500/мл$ на +30 день зі супутньою панцитопенією; периферична кров: визначено «неспроможність трансплантату» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів $500/мл$ на день +42 із супутньою панцитопенією;

- визначення поняття «погана функція трансплантату» містить: «погану функцію трансплантату» визначено як залежність від частих трансфузій еритроцитарної маси та/або тромбоцитів; та/або зростання рівня підтримки колонієстимулювальними факторами росту за відсутності інших чинників, таких як рецидив хвороби, ЛЗ чи інфекції;

- визначення поняття «вторинна недостатність трансплантату» містить: зниження кровотворної функції (може містити зниження гемоглобіну та/або тромбоцитів, та/або нейтрофілів), що потребує підтримки компонентами крові або колонієстимулювальними факторами росту після досягнення стандартного визначення приживлення (нейтрофілів і тромбоцитів).

2. Донорський химеризм містить:

- повний донорський химеризм — $> 95\%$ відповідності донору і для мієлоїдної, і для лімфоїдної ланки гемопоєзу;

- змішаний або частковий химеризм — $5-95\%$ відповідності донору і для мієлоїдної, і лімфоїдної ланки гемопоєзу;

- відсутній химеризм: підтримано чинне визначення «відсутності химеризму донора» як його відповідність $< 5\%$ і для мієлоїдної, і для лімфоїдної ланки гемопоєзу.

3. Оцінювання вторинної недостатності трансплантату містить:

- оцінювання гемопоетичної функції (на основі аналізу периферичної крові);

- клітинності кісткового мозку та химеризму донора під час аналізу вторинної недостатності трансплантату.

4. Вимірювання донорського химеризму:

- стандартна практика містить вимірювання за допомогою детекції рівня CD3+ або подібного маркера для лімфоїдних клітин і CD33+ або аналогічно показника для мієлоїдної ланки гемопоєзу;

- протягом першого року після ало-ТГСК вимірювання донорського химеризму проводять регулярно на +30, +90 і +180 день та через 1 рік.

Бажані

- Рекомендовано вимірювання відсортованих клітин (CD3+ та/або CD33+) для визначення донорського химеризму у пацієнтів, які отримують МА, НМА або КЗІ режими кондиціонування;

- рекомендовано регулярне вимірювання відсортованих клітин (CD3+ та/або CD33+) для визначення химеризму донора у разі використання трансплантатів із Т-клітиною деплецією (*in vivo* або *ex vivo*);

- ведення змішаного донорського химеризму (у разі злоякісного захворювання);

- фіксують наявність впливу фактичного відсотка донорських клітин на вибір клінічного ведення пацієнта;

- розглядають можливість використання фактичного відсотка донорських мієлоїдних і лімфоїдних клітин, показників периферичного аналізу крові та клінічного стану пацієнта для зміни тактики його ведення;

- пропонують використання фактичного відсотка змішаного донорського химеризму в певні моменти часу після ало-ТГСК (тобто +30, +90, +180 і +365 день) для вирішення питання щодо зміни тактики ведення пацієнта;

- пропонують розглянути необхідність інформування клінічного керівництва у разі зниженні попереднього рівня химеризму;

- пропонують ведення/застосування змішаного донорського химеризму (доброякісний захворювання/синдром недостатності кісткового мозку) (рівень донорського химеризму, який є критерієм для корекції хвороби, залежить від хвороби).

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17 квітня 2026 р. № 519

Дата оновлення стандарту — 2031 р.

Текст подано скорочено, адаптовано і уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2026/04/2026_04_17_smd-tgsk.pdf

Ведення пацієнтів із колітом та проктитом: погляд гастроентеролога

У Києві 5-7 червня 2026 р. відбулася науково-практична конференція «RadOnc.UA 2.0: Сучасні досягнення радіаційної онкології» за підтримки Європейського товариства радіотерапії та онкології (ESTRO). В межах секції реабілітації та супровідної терапії Олена Володимирівна Барабанчик, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка, представила доповідь «Ведення пацієнтів із колітом та проктитом: погляд гастроентеролога», у якій на прикладі клінічного випадку розглянула діагностику і лікування радіаційного проктиту як ускладнення променевої терапії.

Гастроентерологічні розлади після протипухлинного лікування погіршують якість життя й обмежують повсякденну активність: частина хворих боїться виходити з дому, щоб не потрапити у неприємну ситуацію.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 37 років, звернулася зі скаргами на часті акти дефекації, до 10-15 разів на добу, з періодичним виділенням крові та слизу, тенезмами, нетриманням газів і вираженим метеоризмом.

З анамнезу: плоскоклітинна незроговіла карцинома шийки матки cT2bN1M0G2, FIGO IIIC1.

Проведено курс дистанційної променевої терапії на малий таз до СВД = 50 Гр/25 фракцій по 2 Гр і на ділянку параортальних лімфатичних вузлів СВД 40 Гр фракціями по 1,8 Гр на тлі щотижневої радіосенсибілізації цисплатином (5 введень), який завершено 16.04.2024, а також проведено брахітерапію до СВД = 27,5 Гр/5 фракцій (завершено 28.05.2024).

Променевий коліт клінічно діагностовано (без проведення колоноскопії) невдовзі після старту.

Упродовж наступного року пацієнтка не раз зверталася до гастроентерологів, дотримувалася призначень, проте значної позитивної динаміки не помічала. Протягом 2025 р. на основі скарг їй було встановлено діагнози: зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози неясного генезу, коліт (?), СПК (?), СНБР. В лабораторних показниках за період 2025 р. привертає увагу рівень панкреатичної еластази калу 119 мкг/г, показники гемоглобіну 116 г/л, ШОЕ 58 мм/год, інші показники в межах референтних значень. Також пацієнтці проводили бактеріологічний посів калу, в якому було виявлено *Klebsiella pneumoniae* KYO/г 10 x 6. Серед призначень був лоперамід по 2 мг після кожного акту дефекації (пацієнтка приймала до 10 таблеток на добу, ципрофлоксацин 500 мг 2 рази на добу курсом 7 днів, креон 150 тис. на добу, ганатон 50 мг 3 рази на добу протягом 2 тижнів) та буспірон. Обстеження почали з фекального кальпротектину – маркера запалення кишечника, показник виявився в межах норми (16,1 мкг/г).

Гастроентеролог для ведення таких пацієнтів може скористатися декількома настановами: Європейської спілки медичних онкологів (ESMO) 2015 р. щодо уражень слизової оболонки (Peterson D.E., 2015), Американського товариства колопроктологічних хірургів (ASCRS) 2018 р. із лікування хронічного радіаційного проктиту (Paquette I.M., 2018), китайською настановою 2023 р. із профілактики та лікування радіаційно-індукованого ураження прямої кишки (Zhang H., 2023) та рекомендаціями Американського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ASGE) 2019 р. щодо ендоскопічного ведення кровотеч унаслідок хронічної радіаційної проктопатії (Lee J.K., 2019).

Радіаційно-індукований проктит виникає у разі опромінення ділянки таза в дозі 45-50 Гр, а дози залежать від локалізації пухлини (рак передміхурової залози – 60-80 Гр, аноректальний рак – 50-60 Гр, онкогінекологія – до 80 Гр). Діапазон 45-70 Гр супроводжується незначними uszkodженнями, понад 70 Гр – значними та тривалими; загальна частота становить 20-40% (Abu-Sbeih H., 2023). Ранні гастроінтестинальні ускладнення виникають у 50-80% пацієнтів, пізні – у 5-20% (під час тривалого спостереження – до 30%); поширеність оцінюють у 5-11%, у перші два роки – до 90%, залежності від статі немає. У структурі захворювання переважають запальні ураження (радіаційний ректит, ентероколіт, цистит) – 95,3%, рідше трапляються фібротичні (32,3%) та дегенеративні – виразки, нориці – зміни (25,2%) (De Ruyscher D., 2019). Найвищий ризик у разі опромінення таза (гострі ускладнення – 60-80%, хронічні – 5-15%), нижчий – опромінення живота (40-70% і 10-25%) та параортальних ділянок.

Токсичність визначає дозове навантаження та фракціонування (для тонкої кишки – до 35 Гр, для товстої – понад 45-50 Гр), конформність і техніка променевої терапії 3D-CRT vs IMRT vs IGRT та об'єм опромінюваної тканини. Підвищує ризики попередня хіміотерапія (особливо капецитабін, 5-фторурацил), супутні захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, запальні захворювання кишечника, ВІЛ, попередні операції), порушення мікробіоти і харчова недостатність, а також тютюнопаління, вік понад 60 років, системні захворювання сполучної тканини, прийом антикоагулянтів і цироз печінки (Zhang H., 2023).

Патогенез – послідовний каскад: первинне uszkodження епітелію, ендотелію та мікросудин, ішемія й гіпоксія тканин,

хронічне запалення з цитокіновим каскадом, фіброз, телеангіектазії та, зрештою, кровотечі; на нього впливає час і кумулятивна доза опромінення. Раннє втручання на будь-якому етапі здатне зупинити прогресування.

За терміном виникнення променеві ураження поділяють на ранні (до 90 днів) і пізні, що можуть з'являтися через місяці й роки; за локалізацією виокремлюють проктити, проктосигмоїдити, ентероколіти; за характером процесу – катаральні, ерозивно-десквамативні, інфільтративно-виразкові й некротичні; серед ускладнень – нориці та стенози (Zhang H., 2023; Paquette I.M., 2018; Dahiya D.S., 2022). Тяжкість оцінюють за шкалою RTOG/EORTC, що окремо градує гострі та хронічні прояви за ступенями 0-4. Зручнішою для гастроентеролога є система LENT/SOMA, що спирається на суб'єктивні (тенезми, частота випорожнень, біль) та об'єктивні (кровотеча, виразки, стриктура) ознаки й особливості лікування. Діагностику доповнює проктоскопія, тотальна ендоскопія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, аноректальна манометрія та ультразвукове дослідження.

Основні симптоми – біль у кишечнику та анусі, діарея, імперативні позиви, тенезми, метеоризм, диспептичні скарги, втрата ваги, нетримання калу й газів, домішки крові та слизу в калі (Bhutta B.S., 2023). Серед лабораторних тестів настановою ESMO рекомендує визначення загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою, електролітів, креатиніну і сечовини, коагулограми, С-реактивного білка і прокальцитоніну, а за потреби – аналізи на тереотропний і адренкортикотропний гормони для виключення рідкісних причин діареї (Bossi P., 2018). Основний метод верифікації – ендоскопія: виявляють виразки, набряк, гіперемію слизової та контактну кровоточивість, гістологічно – еозинофільні крипт-абсцеси, набухання ендотеліальних артерій і втрату клітин слизової. Ступінь тяжкості захворювання визначають за кількістю телеангіектазій – від нормальної слизової (0) до двох і більше ділянок зливних телеангіектазій (3-й ступінь) (Chi K.D., 2005).

Клінічний випадок (продовження)

Пацієнтці за два роки вперше було проведено колоноскопію: у прямій кишці виявлено подекуди збільшену капілярну сітку та вогнищеву гіперемію, Висновок: проктит (променевий). Специфічні зміни визначили подальшу тактику замість лоперамиду, буспірону та неіснуючого в цій ситуації діагнозу.

Лікування залежить від тяжкості захворювання: консервативне, якщо йдеться про легкі ступені, ендоскопічне та хірургічне – якщо виражені. Арсенал консервативного лікування охоплює препарати 5-аміносаліцилатів (месалазин) *per os* і *per rectum*, ректальні топічні глюкокортикостероїди, метронідазол, клізми з коротколанцюговими жирними кислотами (бутират) і сукральфатом, аміфостин і мізопростол; серед ендоскопічних та інвазивних методів – дилатацію стриктур, аргонеплазмову коагуляцію, кріотерапію, радіочастотну абляцію й терапію мезенхімальними стовбуровими клітинами. Симптоматично застосовують регідрацію й корекцію електролітів, антидіарейні засоби (лоперамід, рацекадотрил), протиблювотні препарати (ондансетрон), анагететики та спазмолітики, а у разі гострого проктиту – клізми з бутиратом (Paquette I.M., 2018). При дистальних проктитах місцева терапія ефективніша за пероральні форми.

Модифікований алгоритм лікування передбачає дві лінії. Перший ступінь проктиту – свічки або піна з месалазином 1 г на добу впродовж 8-24 тижнів і коротколанцюгові жирні кислоти 250 мг 3-4 рази на добу; за неефективності – гранули месалазину 3 г на добу та піна з будесонідом 2 мг на добу 4 тижні. Другий ступінь – призначають гранули месалазину 3 г на добу, будесонід у піні 2 мг на добу 4 тижні та коротколанцюгові жирні кислоти 250-500 мг чотири рази на добу впродовж 6 місяців і довше, у другій лінії додають метронідазол 1500 мг на добу. Третій ступінь – до цієї схеми долачують метронідазол, а в другій лінії застосовують формалін, аргонеплазмову коагуляцію та гіпербаричну оксигенацію; якщо йдеться про четвертий ступінь проктиту, вдаються до хірургічного лікування.

Слизова оболонка кишечника найбільше потребує локальної дії: внаслідок променевої терапії на ній лишається не рана, а ділянка з порушеним кровопостачанням, тож логічно застосувати місцеву терапію, спрямовану на зменшення запалення, підтримку регенерації та локального захисту без системного навантаження.

Основний представник коротколанцюгових жирних кислот – бутират – діє в центрі патогенезу. Він є головним



О.В. Барабанчик

джерелом енергії для колоноцитів, забезпечуючи до 70% їхніх енергетичних потреб, відновлює бар'єрну функцію через експресію білків щільних контактів, пригнічує NF-κB та знижує продукцію прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β, IL-6). Бутират стимулює проліферацію колоноцитів і синтез слизу, пришвидшує загоєння епітелію, зменшує ламкість і кровоточивість судин, діє локально, не всмоктується системно і не маскує симптоми. Ефективність місцевого бутирату при радіаційному проктиті підтверджена клінічними дослідженнями (Chi M.S., 2025; Vernia P., 2000).

На ринку доступний комбінований препарат бутирату натрію (300 мг) і альгінату натрію (250 мг) – **БутиНорм** у свічках. Бутират стимулює регенерацію колоноцитів і синтез слизу, регулює кишковий бар'єр і зменшує продукцію прозапальних речовин; альгінат утворює захисний бар'єр, пролонгує вивільнення бутирату, чинить кровоспинну дію та посилює регенерацію сполучної тканини. Обидві речовини потенціюють дію одна одної. За результатами апробації за участі 148 пацієнтів (переважно з гемороєм, ерозіями та тріщинами слизової прямої кишки, у післяопераційному періоді), найчастіше курсом на 5 днів, 71% лікарів оцінили **БутиНорм** як корисний та ефективний, ще 29% – як радше ефективний. Згідно з інструкцією, призначають одну супозиторію на ніч протягом п'яти днів, у практиці – до трьох тижнів.

Отже, радіаційний проктит можна контролювати за умови вчасного втручання – до того як запалення стане незворотним. Від uszkodження і запалення процес ще потенційно зворотний, тоді як фіброз, телеангіектазії та кровотеча загрожують незворотними змінами. Тому ключове значення має рання місцева терапія, що діє в центрі патогенезу без системного навантаження. Цим вимогам відповідає комбінація бутирату й альгінату натрію (**БутиНорм**), яка живить колоноцити, відновлює слизовий бар'єр і зменшує кровоточивість.

У наведеному клінічному випадку включення **БутиНорму** до комплексної терапії протягом 14 днів асоціювалось із позитивною клінічною динамікою (зменшення кількості актів дефекації до 2-4 разів на добу, тенденція до оформлення випорожнень, купірування тенезм) і покращенням якості життя пацієнтки. Отримані результати свідчать про доцільність застосування **БутиНорму** у веденні пацієнтів із променевим проктитом.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Реклама



БутиНорм – щоб rectum норм!

Для відновлення слизової оболонки прямої кишки

Лише 1 супозиторій на добу

Бутират натрію 300 мг
Альгінат натрію 250 мг

- ПІДТРИМКА РЕГЕНЕРАЦІЇ слизової оболонки прямої кишки після оперативного втручання або радіотерапії
- ВІДНОВЛЕННЯ фізіологічного стану слизової при проктитах різного походження
- ПОЛЕГШЕННЯ болісних симптомів, пов'язаних із пошкодженням епітелію або запаленням в прямій кишці

Інформація про медичний виріб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Інформація надана скорочено, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції. БутиНорм супозиторії ректальні 170 мг у упаковці. Є протипоказання та побічні дії. Декларація про відповідність ІА ТБ 098.0526-25. Виробник: ЛАБОРАТОРІЯ ЦІЛІАТ Паріж С.п.з.о.о. Львів. Уповноважений представник та дистрибутор в Україні: ПрАТ «Інфармфарм», вул. Поня, 30а, м. Київ, Україна-Київ. Україна, 04075, тел.: +38 044 401 81 02. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість медичного виробу, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: rhamas@infarmpharm.com.ua-@infarmpharm.com.ua.

Реклама

Сучасний погляд на місце бевацизумабу в лікуванні онкогінекологічних захворювань

В Одесі 17-18 липня 2026 р. відбулася науково-практична конференція за міжнародної участі **Breast & Gynecology Cancer**. Одна із її секцій була присвячена онкогінекологічним захворюванням – від радіологічної діагностики й патоморфології до хірургії, радіаційної та системної терапії. В межах секції **Ольга Володимирівна Кузнєцова**, кандидат медичних наук, доцент кафедри променевої діагностики, терапії та онкології Одеського національного медичного університету, клінічний онколог, хімієтерапевт, презентувала доповідь «Сучасний погляд на місце бевацизумабу у лікуванні онкогінекологічних захворювань».



О.В. Кузнєцова

Онкогінекологічні захворювання належать до найпоширеніших проблем жіночого здоров'я: щороку у світі мільйонам жінок встановлюють діагноз злоякісного новоутворення статевих органів. Основою лікування залишається хірургічне втручання, а своєчасна операція у спеціалізованому онкологічному закладі підвищує шанс на ремісію. Однак значну частину пацієнток діагностують на занедбаних стадіях. За сучасними даними, приблизно у 60% хворих на рак яєчника на момент первинного звернення процес уже поширений, тому поряд із хірургічним етапом майже завжди потрібне системне лікування – хімієтерапія, хімієімунотерапія або таргетна терапія.

Окремої уваги потребують помилки доопераційної діагностики. Обстеження, обмежене флюорографією та ультразвуковим дослідженням, не відповідає сучасним вимогам. Рекомендації Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 4.2026) передбачають комп'ютерну томографію з динамічним контрастуванням не лише органів малого таза й черевної порожнини, а обов'язково і грудної клітки (NCCN, 2026).

Механізм дії та підстави для застосування

Бевацизумаб застосовують при епітеліальному раку яєчників, раку фаллопієвих труб, первинному раку очеревини, раку шийки матки, ендометріальній карциномі, а також раку вульви й піхви. Спільним для цих різномірних за гістологією пухлин є значення ангіогенезу в їх прогресуванні та метастазуванні.

Фактор росту судинного ендотелію (VEGF), передусім VEGF-A, стимулює ангіогенез, проліферацію ендотелію, підвищує судинну проникність і створює умови для метастазування. Бевацизумаб – гуманізоване моноклональне антитіло до VEGF-A; він блокує неангіогенез, нормалізує пухлинне судинне русло та покращує доставку хімієпрепаратів (рис. 1). Уперше його схвалено у 2004 р. Управлінням за контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), а з 2005 р. в Європі – як засіб першої лінії при метастатичному колоректальному раку; згодом показання розширили на недрібноклітинний рак легень, нирково-клітинну карциному та інші пухлини.

Рак яєчників

В кількох рандомізованих дослідженнях III фази було доведено ефективність бевацизумабу при раку яєчників. У дослідженні ICON7 (n = 1528) стандартну хімієтерапію карбоплатином (AUC 6) і паклітакселом 175 мг/м² порівнювали з тією самою схемою з додаванням бевацизумабу 7,5 мг/кг кожні три тижні та подальшою підтримувальною терапією. Додавання бевацизумабу подовжувало виживаність без прогресування (ВБП); у загальній популяції переваги в загальній виживаності (ЗВ) не встановлено – вона проявилася лише у підгрупі пацієнток високого ризику (Perren T.J., 2011).

У дослідженні GOG-218 (n = 1873) порівнювали три схеми лікування: лише хімієтерапію з плацебо, хімієтерапію з бевацизумабом 15 мг/кг та хімієтерапію з бевацизумабом і його продовженням у підтримувальному режимі

(Burger R.A., 2011). Перевагу отримала третя група зі схемою підтримувальної терапії. За протокольним аналізом, медіана ВБП становила 10,3 проти 14,1 місяця, а за даними аналізу з цензуруванням за CA-125 – 12,0 проти 18,0 місяця, тобто різниця сягала близько 6 місяців (Burger R.A., 2011).

У першій лінії бевацизумаб застосовують у комбінації з карбоплатином і паклітакселом щонайменше 6 курсів із подальшою монотерапією до прогресування або максимумально 15 місяців чи до неприйнятної токсичності; рекомендована доза – 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні внутрішньовенно. Перед операцією схеми з бевацизумабом застосовують обережно через ризик кровотечі та порушення загоєння; у неoad'ювантному режимі препарат відмінюють за 4-6 тижнів до втручання.

У разі рецидиву платиновичувального захворювання бевацизумаб призначають із карбоплатином і паклітакселом протягом 6-8 курсів із подальшою монотерапією до прогресування. У разі платинорезистентного рецидиву його поєднують з одним із препаратів – паклітакселом, топотеканом або пегільованим ліпосомальним доксорубіцином; доза – 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні, а в комбінації з топотеканом за схемою днів 1-5 кожні 3 тижні – 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні. Лікування продовжують до прогресування або розвитку токсичності. У практиці трапляється ситуація, коли пацієнтка через матеріальні обмеження отримує фіксовану дозу (наприклад, 400 мг) поза інструкцією (off-label).

Підтримувальна терапія раку яєчників не обмежується бевацизумабом. За наявності мутації *BRCA* або дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) до нього додають олапариб. За рекомендаціями NCCN, якщо бевацизумаб застосовували під час первинної хімієтерапії, підтримка комбінацією олапариб плюс бевацизумаб має категорію 1; за умови непереносимості олапарибу можливе поєднання нірапарибу з бевацизумабом. Продовження бевацизумабу в підтримувальному режимі виправдане лише тоді, коли пацієнтка отримувала його раніше. Рекомендований мінімум – щонайменше 6 курсів лікування, зокрема не менше ніж три курси ад'ювантної терапії після операції (NCCN, 2026).

Рак вульви та піхви

Рак вульви та піхви – рідкісні пухлини із захворюваністю близько 2,7 на 100 000 жінок, що уражають переважно жінок

віком понад 60 років. Близько 90% випадків раку вульви – плоскоклітинний рак, часто пов'язаний із вірусом папіломи людини; рак піхви становить менше ніж 1% усіх злоякісних новоутворень у жінок (Nogueira-Rodrigues A., 2025). Рецидив протягом перших двох років після встановлення діагнозу розвивається у 12-37% пацієнток, а п'ятирічна виживаність при поширених формах обмежена приблизно 20% (Nogueira-Rodrigues A., 2025). Системні можливості обмежені; за рекомендаціями NCCN, схеми екстрапольовано з лікування раку шийки матки – платиновий дуплет паклітаксел – карбоплатин у поєднанні з пембrolізумабом або бевацизумабом (NCCN, 2026).

Рак шийки матки

Ефективність бевацизумабу при поширеному раку шийки матки доведено в дослідженні GOG-240 (Tewari K.S., 2017). Додавання препарату до платинового дуплета або до комбінації топотекан – паклітаксел підвищувало частоту об'єктивної відповіді приблизно до 48% проти близько 25% у разі хімієтерапії без бевацизумабу (p = 0,0004). Додавання бевацизумабу до комбінації топотекан – паклітаксел подовжувало медіану ЗВ із 12,0 до 16,2 місяця (відношення ризиків (BP) 0,80), а до комбінації цисплатин – паклітаксел – із 15,0 до 17,5 місяця (BP 0,73) (рис. 2). Сучасна схема першої лінії при рецидивному чи метастатичному раку шийки матки містить паклітаксел, карбоплатин, пембrolізумаб і бевацизумаб (NCCN, 2026). У практиці повний чотирикомпонентний режим застосовують вибірково через ризик нориць і кровотеч, частіше обмежуючись триплетом: бевацизумаб + хімієтерапія + імунотерапія.

Біосиміляри та Зірабев

У стандартах NCCN визнано, що біосиміляр, схвалений FDA, є відповідною заміною будь-якої рекомендованої системної біологічної терапії (NCCN, 2026). Це має значення з огляду на фінансовий тягар лікування. Біосиміляр відрізняється від генерика, що є точною хімічною копією низькомолекулярного препарату, тоді як біологічні препарати та їхні біосиміляри створюють у живих клітинах. З огляду на складність структури ідентичну копію референтного препарату відтворити неможливо. Через це біосиміляри не вважаються автоматичними замінниками, а кожен виробник підтверджує ефективність окремими дослідженнями.

Для бевацизумабу таке порівняльне дослідження провела компанія Pfizer (Pfizer, 2019). Біосиміляр Зірабев порівнювали з референтним бевацизумабом у пацієнтів із поширеним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (n = 719). Частота об'єктивної відповіді була зрівняною, без клінічно значущих відмінностей за ефективністю, безпекою та імуногенністю. Науковий висновок дослідження підтверджує екстраполяцію Зірабев на інші затверджені показання референтного бевацизумабу, зокрема онкогінекологічні. Для пацієнток, які раніше не мали доступу до бевацизумабу через вартість препарату, біосиміляр стає реальним варіантом лікування.

Отже, бевацизумаб посідає визначене місце в системному лікуванні онкогінекологічних захворювань – раку яєчників, шийки матки, ендометрію, а також вульви й піхви. Його ефективність підтверджена рандомізованими дослідженнями III фази, а рекомендації NCCN закріплюють застосування препарату і в першій лінії, і в підтримувальному режимі та у разі рецидиву з чітко визначеними дозами й тривалістю терапії за кожною локалізацією. Поява біосимілярів, зокрема Зірабев, розширює доступ пацієнток до анти-VEGF-терапії, раніше обмежений через вартість лікування.

Підготував **Максим Голуб**

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.

①

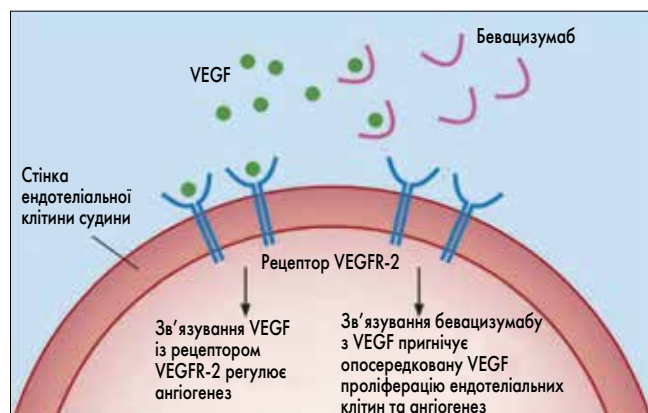


Рис. 1. Механізм дії бевацизумабу (Gao J., 2025)

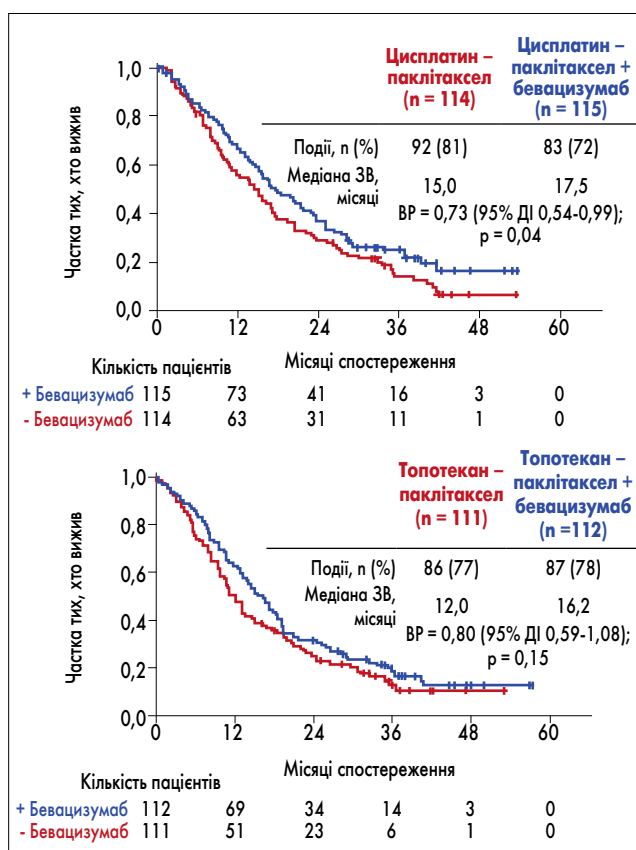


Рис. 2. Фінальний аналіз ЗВ за даними GOG-240 (Tewari K.S., 2017)

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!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал

