Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

ISSN 2521-1137

№ 5 (105) 2026 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634

9786727235481

Онкологія
Гематологія
Хімієтерапія

ONCO HUB

Національний конгрес з онкохірургії

Гастроінтестинальні та гепатопанкреатобіліарні пухлини: від молекулярного тестування до нутритивної підтримки

Читайте на сторінці **6**



Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

Зміна парадигми лікування раку грудної залози

Читайте на сторінці **14**



Медичний директор Експертної патоморфологічної лабораторії

Сергій Глухов

Від клінічної підозри до морфологічної верифікації: експертні рішення в онкогінекології

Читайте на сторінці **20**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Уніфікований клінічний протокол

Анальна карцинома

Читайте на сторінці **28**

Подія

Український проєкт HPV-FASTER став переможцем міжнародного конкурсу UICC

Світ проти раку

Читайте на сторінці **9**

ЕНХЕРТУ
трастузумаб дерукстекан

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 (ІГХ2+/ISH+ чи ІГХ3+)[1]	Дослідження DB-04. HER2-низький рівень мРГЗ (ІГХ1+ чи ІГХ2+/ISH–)[4,5]
мВБП	**>2 років** мВБП з ЕНХЕРТУ (28,8 міс.) **VS** 6,8 міс. з T-DM1[1] Виживаність без прогресування за оцінкою BICR; первинна кінцева точка; ВР: 0,33 [95 % ДІ: 0,26; 0,43]	**>10,1 місяців** мВБП з ЕНХЕРТУ **VS** 5,4 міс. з хіміотерапією[a,4,5] Виживаність без прогресування за оцінкою BICR; первинна кінцева точка; ВР=0,51; 95 % ДІ: 0,40-0,64; P<0,0001

* У пацієнтів HER2-low (низький рівень HER2) (IHC 1+ або IHC 2+/ISH-), [a] ХТ-хіміотерапія на вибір лікаря (капецитабін, ерибулін, гемцитабін, паклітаксел або наб-паклітаксел), HER2 — епідермальний фактор росту людини 2 типу; мВБП — медіана виживаності без прогресування; мЗВ — медіана загальної виживаності; мРГЗ-метастатичний рак грудної залози; ДІ – довірчий інтервал; ВР – відносний ризик; HR, рецептори до гормонів; **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 (ENHERTU).* Затверджено Наказом МОЗ України №1029 від 27.06.2025. Реєстраційні посвідчення UA/20895/01/01. Термін дії РП 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: діюча речовина: трастузумаб дерукстекан; 1 флакон зі стерильним ліофілізованим порошком для концентрату для розчину для інфузій 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 топоізомерази I (DXd), 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 проникаючий через мембрану DXd спричиняє пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та апоптоз клітин пухлини. **Показання.** Рак молочної залози. ***HER2-позитивний рак молочної залози.*** Монотерапія лікарським засобом Енхерту показана для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну або кілька схем терапії на основі анти-HER2 препаратів. ***Рак молочної залози з низьким рівнем експресії 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 розвинувся рецидив під час або протягом 6 місяців після завершення ад'ювантної хіміотерапії. Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ). Монотерапія лікарським засобом Енхерту показана для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, у пухлинах 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 поширеною HER2-позитивною аденокарциномою шлунка або стравохідно-шлункового переходу (СШП), які раніше отримували лікування на основі трастузумабу. **Протипоказання.** 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 %), втомлюваність (57,3 %), блювання (42,1 %), алопеція (37,6 %), нейтропенія (35,2 %), закреп (35,0 %), анемія (34.4 %), зниження апетиту (33,1 %), діарея (28,8 %), підвищення рівня трансаміназ (26,5 %), м'язово-скелетний біль (26,2 %), тромбоцитопенія (24,5 %) та лейкопенія (23,7 %). ***Енхерту 6,4 мг/кг.*** Найбільш частими побічними реакціями були нудота (72,2 %), втомлюваність (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 %), лейкопенія (29,3 %) 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 струминно або болюсно. ***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 непереносимої токсичності. ***НДКРЛ.*** 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 непереносимої 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 непереносимої токсичності. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Одночасне застосування з ритонавіром, інгібітором OATP1B, CYP3A та P-gp, або з ітраконазолом, сильним інгібітором CYP3A та P-gp, не призвело до клінічно значущого (приблизно на 10–20 %) збільшення впливу трастузумабу дерукстекану або вивільненого інгібітора топоізомерази I DXd. При одночасному застосуванні трастузумабу дерукстекану з лікарськими засобами, які не є інгібіторами CYP3A, OATP1B або P-gp-транспортерів, корекція дози не потрібна. Для отримання детальнішої 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 інфузій для одноразового використання у скляному флаконі; по 1 флакону в картонній коробці з маркуванням українською мовою. Реєстраційні посвідчення UA/20895/01/01. Термін дії РП з 27.06.2025 по 27.06.2030. **Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заходах з медичної тематики та розміщення 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-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.**

Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Енхерту, затвердженою Наказом МОЗ України №1029 від 27.06.2025. Матеріал підготовлений: ТОВ «АстраЗенека Україна», 04050, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54.

ЕНХЕРТУ — торговельна марка, власність компанії АстраЗенека.© AstraZeneca 2025

UA-7525 Approved December 2025

9 786177 233281

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

*Загальний наклад із 10.05.2022

Тематичний номер

Трукап
капівасертиб
160 мг • 200 мг таблетки

AstraZeneca

Новий підхід до терапії HR+/HER2- мРГЗ з альтераціями PIK3CA / AKT1 / PTEN у пацієнтів з ендокринною резистентністю[1,2]



ТРИМАЙ СВІТ

ТРУКАП® + фулвестрант
більше ніж удвічі довша медіана виживаності без прогресування порівняно з монотерапією фулвестрантом[1-3]

мРГЗ - метастатичний рак грудної залози;
HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2-го типу; HR - рецептори до гормонів;
PIK3CA / AKT1 / PTEN -гени, що беруть участь у сигнальному шляху PI3K / AKT / PTEN

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТРУКАП® (капівасертиб)
Склад: діюча речовина: капівасертиб (capivasertib); 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 160 мг або 200 мг капівасертибу.
Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інші інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01E X27. **Фармакологічні властивості.** Капівасертиб є потужним селективним інгібітором кіназної активності всіх 3 ізоформ серин/треонін-кінази AKT (AKT1, AKT2 та AKT3). AKT є ключовим компонентом у сигнальному каскаді фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), що регулює численні клітинні процеси. Капівасертиб зменшує ріст клітинних ліній, отриманих із солідних пухлин і при гематологічних новоутвореннях, у тому числі клітинних ліній раку молочної залози з мутаціями PIK3CA чи AKT1 або без них та з альтераціями PTEN або без них. **Показання.** Лікарський засіб ТРУКАП® показаний у комбінації з фулвестрантом для лікування дорослих пацієнтів з естроген-рецептор (ER)-позитивним, HER2-негативним місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози з однією або кількома альтераціями в генах PIK3CA/AKT1/PTEN після рецидиву або прогресування захворювання під час або після ендокринної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Дивіться повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями були діарея (72,4%), висип (40,3%), нудота (34,6%), втомлюваність (32,1%), блювання (20,6%), стоматит (17,2%), гіперглікемія (17,2%), головний біль (16,9%) та зниження апетиту (16,6%). Найчастішими побічними реакціями 3 або 4 ступеня були висип (12,4%), діарея (9,3%), гіперглікемія (2,3%), гіпокаліємія (2,3%), анемія (2,0%) та стоматит (2,0%). Серйозні побічні реакції спостерігалися у 7,0 % пацієнтів, які отримували ТРУКАП® + фулвестрант. Найпоширенішими побічними реакціями, зареєстрованими у пацієнтів, які отримували лікарський засіб ТРУКАП® + фулвестрант, були висип (2,3%), діарея (1,7%) та блювання (1,1%). **Спосіб застосування й дози.** Дивіться повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу ТРУКАП® становить 400 мг (2 таблетки по 200 мг) двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин (загальна добова доза 800 мг) протягом 4 днів із подальшою 3-денною перервою в прийомі препарату. Лікарський засіб ТРУКАП® слід приймати в комбінації з фулвестрантом. Рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг у дні 1, 15 і 29-й, надалі – 1 раз на місяць. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Капівасертиб метаболізується переважно ферментами CYP 3A4 та UGT2B7. In vivo капівасертиб є часозалежним інгібітором CYP 3A4 слабкої дії. Сумісне застосування ТРУКАП® з інгібіторами CYP 3A4 сильної та помірної дії підвищує концентрацію капівасертибу, що може підвищити ризик токсичності лікарського засобу ТРУКАП®.
Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 16 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 4 блістери в картонній коробці з маркуванням українською мовою.
Реєстраційні посвідчення UA/21160/01/01. Термін дії РП з 10.02.2026 до 10.02.2031. Реєстраційні посвідчення UA/21160/01/02. Термін дії РП з 10.02.2026 до 10.02.2031.
Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ТРУКАП®, затвердженою наказом МОЗ України від 10.02.2026 р. № 116. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна», 04050, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх, тел.: +38 (044) 391-52-82, факс: +38 (044) 391-52-81. ТРУКАП® – торговельна марка, власність компанії «АстраЗенека».
© AstraZeneca 2026

Ця інформація наведена для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії «АстраЗенека», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за тел.: +38 (044) 391-52-82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам цю інформацію за посиланням: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, відправляйте, будь ласка, за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.
UA-8664 Approved October 2026

Альтерації сигнального шляху PIK3CA/AKT1/PTEN і вибір другої лінії терапії при гормонорезистентному раку грудної залози

Науково-практичний форум Breast Oncogenesis, організований ГО «Український міждисциплінарний медичний альянс», відбувся 26-27 вересня 2026 р. Одна із його секцій стосувалася гормонорезистентності та сигнального шляху фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/протеїнкінази B (AKT)/гомолога фосфатази й тензину (PTEN). Цій темі був присвячений і сателітний симпозіум «Тримай світ: нові точки опори в лікуванні гормонорезистентного метастатичного раку грудної залози», проведений за підтримки компанії «АстраЗенека» (модератор – лікар-онколог вищої категорії, хімієтерапевт, завідувач хімієтерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології» Наталія Миколаївна Отченаш). Близько 66% пацієнток із метастатичним раком грудної залози (мРГЗ) мають підтип, позитивний за рецепторами гормонів (HR+) і негативний за рецептором 2 епідермального фактора росту людини (HER2-).

Молекулярний портрет пухлини: що, коли і як тестувати



Генетикиня лабораторії CSD LAB Софія Сергіївна Лівшун нагадала, що мРГЗ залишається значною клінічною проблемою. У 5-30% випадків захворювання вже на момент діагностики є метастатичним (*de novo*), а в 10-30% жінок із раннім РГЗ згодом розвивається віддалений рецидив [1-3]. Вона простежила, як змінювався перелік біомаркерів, які рекомендовано визначати при HR+/HER2- мРГЗ. Визначення рецептора естрогену запроваджено у практику в 1970-х рр., HER2 – наприкінці 1990-х, згодом до них додали гермінальні мутації генів *BRCA1/2 (gBRCA1/2)*, низьку експресію HER2 (HER2-low), альтерації генів каталітичної субодиниці α PI3K (*PIK3CA*), серин/треонінової протеїнкінази 1 (*AKT1*) та *PTEN* і мутації гену рецептора естрогену 1 (*ESR1*) [4, 5].

Діагностичний алгоритм Європейського товариства медичної онкології (ESMO) у разі вперше виявленого або рецидивного мРГЗ починається з біопсії метастатичного вогнища і повторного оцінювання рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR) і HER2 (I, A) [6]. Для гормоночутливого HER2-негативного РГЗ рецепторний статус метастазу і первинної пухлини відрізнявся у 16% випадків: у цій групі 67% становила втрата гормональних рецепторів (HR), 25% – набуття HER2-позитивності, 8% – поєднання обох змін. Для HR+/HER2- мРГЗ і ESMO, і Національна онкологічна мережа США (NCCN) рекомендують розширене тестування біомаркерів, до якого обов'язково входять альтерації *PIK3CA*, *AKT1* і *PTEN*, а також мутації *ESR1 (ESR1*m), *gBRCA1/2*, гермінальні мутації *PALB2 (gPALB2*) і низка інших мішеней [6, 7].

Каскад PI3K/AKT/мішень рапаміцину у ссавців (mTOR) регулює виживання, проліферацію і метаболізм клітини. PI3K перетворює фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат (PIP2) на фосфатидилінозитол-3,4,5-трисфосфат (PIP3), який рекрутує й активує AKT; PTEN виконує зворотну реакцію і так стримує активність шляху [8]. Гіперактивацію каскаду спричиняють три групи змін. Активуючі мутації *PIK3CA* (переважно в екзонах 9 і 20) трапляються у 30-40% пацієнток із HR+/HER2- мРГЗ, активуючі мутації *AKT1* (переважно E17K) та інактивуючі альтерації *PTEN* (точкові мутації та структурні варіанти) – приблизно в 5% кожна. Мутації *PIK3CA* пов'язані з резистентністю до ендокринної терапії (ЕТ) і гіршим прогнозом, альтерації *PTEN* і *AKT1* – з агресивнішим перебігом [9, 10]. Дані CSD LAB близькі до наведених у літературі: активуючі мутації *PIK3CA* виявлено у 35,7% випадків, мутацію *AKT1* c.49G>A (p.Glu17Lys) – у 5,5%, інактивуючі мутації *PTEN* – у 7,3%.

Генетичні альтерації *PIK3CA*, *AKT1* і *PTEN*, згідно із більшістю даних, залишаються відносно стабільними впродовж перебігу хвороби. У когорті зі 128 пацієнток із різними підтипами РГЗ частота змін *PIK3CA* в архівному зразку первинної пухлини і в біоптаті метастазу становила 33 і 30%, *AKT1* – 11 і 9%, *PTEN* – 7 і 10%; у дослідженні AURORA поширеність альтерацій *AKT1* і *PTEN* у метастазах була вищою лише приблизно на 2% [11, 12]. Тому тестування доцільно проводити вже у разі встановлення метастатичного діагнозу, щоб не відкладати рішення про таргетну терапію [13, 14].

Стандартним методом визначення альтерацій *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* є секвенування наступного покоління (NGS). На відміну від послідовних тестів певних генів методом полімеразної ланцюгової реакції, NGS дає змогу за одне дослідження оцінити багато мішеней, витратити менше тканини, часу і коштів і краще виявити складні зміни, зокрема в гені *PTEN* [15]. Саме панель FoundationOne CDx, схвалену Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), використовували для визначення альтерацій *PIK3CA/AKT1/PTEN* у дослідженні CAPItello-291 [16]. Доступна в Україні панель SOPHiA DDM Extended HRS виявляє не лише мутації цих генів, а і структурні варіанти *PTEN*.

Біоптат потрібно помістити в 10% нейтральний забуферений формалін не пізніше ніж через 30 хв після забору; об'єм фіксатора має щонайменше вдесятеро перевищувати об'єм тканини, а термін фіксації – обмежуватися 72 год (бажано в межах 48 год). Для дослідження використовують фіксований формаліном і залитий парафіном блок (FFPE); оптимальний вміст пухлинних клітин – не менше 20%. Для визначення мутацій *PIK3CA* можна використати плазму крові з аналізом циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA), особливо якщо тканина непридатна для NGS [17]. Збіг найвищий для коротких варіантів і за частки пухлинної ДНК у крові > 1% (для *PIK3CA* – 93,9-96,3%) і значно нижчий для структурних варіантів і за частки пухлинної ДНК < 1%; у таких випадках перевагу надають гістологічному матеріалу [18].

Отже, тестування біомаркерів має стати рутинним для всіх пацієнток із HR+/HER2- поширеним РГЗ, а виконане якомога раніше NGS-дослідження пухлинної тканини надає доступ до терапії, спрямованої на конкретну мішень [6, 7, 19].

Коли звичні шляхи гормонотерапії ведуть у глухий кут



Кандидат медичних наук, хімієтерапевт, лікар-онколог Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру Ярослав Васильович Шпарик виголосив доповідь про клінічні наслідки ендокринної резистентності. При HR+/HER2- мРГЗ п'ятирічна виживаність нижча, ніж при HER2-позитивному метастатичному захворюванні [20]. За даними німецького реєстру PRAEGNANT (2014-2022), протягом двох років від початку першої лінії (1Л) захворювання прогресує у 52% пацієнток [21].

Приблизно кожна п'ята пацієнтка не отримує другої лінії (2Л), а 20-35% у 2Л переводять на хімієтерапію, тобто вони втрачають можливість ендокринного контролю [21].

За зведеними даними досліджень II/III фази, медіана виживаності без прогресування (ВБП) у разі застосування інгібітора ароматази (ІА) з інгібітором циклінзалежних кіназ 4 і 6 (CDK4/6i) у 1Л становить 24,8-28,2 міс., а у разі монотерапії фулвестрантом після CDK4/6i – 2,6-5,3 міс. Фулвестрант у комбінації з таргетними препаратами при альтераціях *PIK3CA/AKT/PTEN* забезпечував 5,5-8,0 міс. медіани ВБП, фулвестрант із CDK4/6i у дослідженні postMONARCH – 6,0 міс., монотерапія новими ендокринними агентами в популяції з *ESR1*m – 3,8-5,5 міс. [22-25]. Популяції у цих дослідженнях різні, тож пряме зіставлення некоректне. Оновлені настанови ESMO (v2.0, серпень 2026 р.) передбачають обов'язкове визначення альтерацій сигнального шляху *PIK3CA/AKT1/PTEN* при діагностиці HR+ мРГЗ, а мутацій *ESR1* – після прогресування [26].

Мутації *ESR1* не лише є причиною ендокринної резистентності, а й асоціюються з агресивнішим перебігом. У дослідженні FERGI (n = 153) два і більше метастатичних вогнищ мали 75,4% пацієнток з *ESR1*m і 56,3% без мутації, метастази в печінці – 61,4 і 46,9% відповідно. У вторинному аналізі дослідження BOLERO-2 (n = 541) медіана загальної виживаності (ЗВ) за наявності *ESR1*m становила 20,7 міс., у разі її відсутності – 32,1 міс. [27, 28]. Мутація здебільшого набута: до початку 1Л її мають менш ніж 5% пацієнток, а на тлі терапії ІА частка зростає, що можна відстежувати за ctDNA [29]. У дослідженні PADA-1 мутацію найчастіше виявляли між шостим і тридцятим місяцем лікування ІА + CDK4/6i. Завдяки переходу на фулвестрант із палбоциклібом, щойно в крові виявляли зростання *ESR1*m і ще до клінічного прогресування, вдалося подовжити медіану ВБП із 5,7 до 11,9 міс. (відношення ризиків (ВР) 0,63; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,45-0,88; p = 0,007) [30].

Із кожною лінією терапії зростає частка пухлин, у яких *ESR1*m поєднується з альтераціями PI3K/AKT1/PTEN: 4,4% у 1Л (n = 2154), 8,2% у 2Л (n = 269) і 17,1% у третій лінії (3Л; n = 216) [31, 32]. Ці шляхи тісно пов'язані: пригнічення PI3K/AKT посилює передачу сигналу через ER, а пухлина у відповідь на естрогенову депривацію може активувати PI3K/AKT [33, 34]. Тому логічно блокувати обидва шляхи одночасно. Капівасертиб пригнічує AKT, центральну ланку каскаду виживання пухлинної клітини, а фулвестрант зв'язується з ER і спричиняє його деградацію (рис. 1) [22, 35].

Позитивний результат щодо ВБП серед інгібіторів цього шляху отримано в дослідженнях SOLAR-1 (алпелісиб), BOLERO-2 (еверолімус), INAVO120 (інаволісиб) і CAPItello-291 (капівасертиб); дослідження VIKTORIA-1 і CAPItello-292 тривають. Для пацієнток без таргетних альтерацій залишається комбінація еверолімусу з екземестаном. У BOLERO-2 в групі еверолімусу ризик прогресування знизився на 55% (медіана ВБП 7,8 проти 3,2 міс. у групі плацебо; ВР 0,45; 95% ДІ 0,38-0,54), але статистично значущого виграшу на ЗВ не було досягнуто (31,0 проти 26,6 міс.; ВР 0,89; 95% ДІ 0,73-1,10) [36, 37]. В алгоритмі ESMO для 2Л вибір терапії визначає молекулярний профіль. У разі мутації *PIK3CA* рекомендовано фулвестрант із капівасертибом або алпелісибом, при альтераціях *AKT1/PTEN* – фулвестрант із капівасертибом, при *ESR1*m – еласестрант або імлунестрант, при *gBRCA1/2* – олапариб або талазопариб. Комбінації з еверолімусом і монотерапія фулвестрантом залишаються опцією для пухлин без мішеней [26].

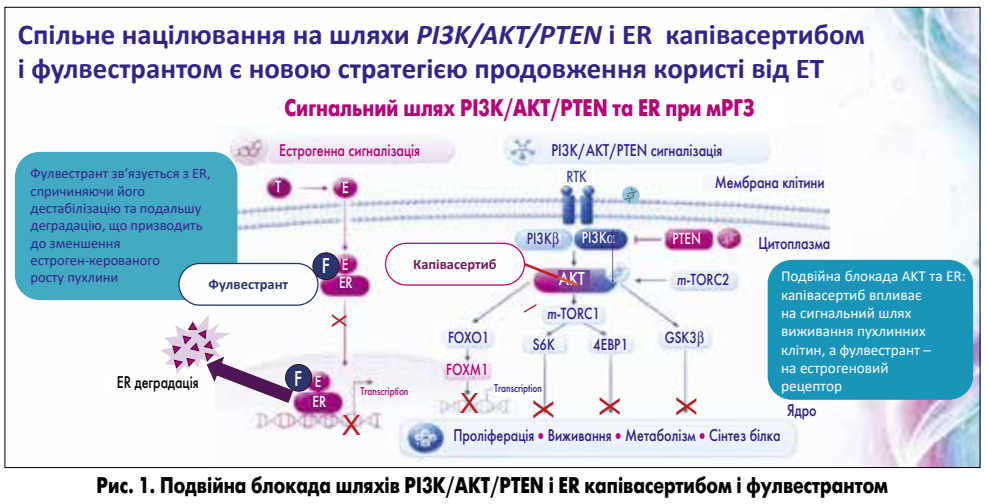


Рис. 1. Подвійна блокада шляхів PI3K/AKT/PTEN і ER капівасертибом і фулвестрантом

CAPItello-291: доказова база ефективності комбінації капівасертибу і фулвестранту



Хімієтерапевт Спеціалізованого мамологічного центру (Київ), клінічний онколог Міського мамологічного центру КП «Лікарня № 1» Житомирської міської ради Анна Василівна Хмель представила дані, що обґрунтовують місце капівасертибу в алгоритмі лікування HR+, HER2- мРГЗ. У 2023 р. FDA вперше схвалило інгібітор AKT для комбінованої терапії HR+/HER2- мРГЗ у 2Л [5]. Капівасертиб – потужний селективний інгібітор усіх трьох ізоформ AKT (AKT1, AKT2, AKT3). Оскільки в AKT сходяться наслідки змін *PIK3CA*, *AKT1* і *PTEN*, препарат може долати резистентність, пов'язану з кожною із цих альтерацій [35].

CAPItello-291 – рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження III фази, що охопило 708 пацієнтів, майже 99% із яких – жінки, переважно у постменопаузі, із HR+/HER2- поширеним РГЗ, у яких хвороба рецидивувала або прогресувала під час чи після терапії ІА. Пацієнтів розподілили у співвідношенні 1:1 між групами капівасертиб + фулвестрант і плацебо + фулвестрант. Йшлося про не більше ніж дві лінії ЕТ та одну лінію хімієтерапії у метастатичному процесі; попереднього лікування фулвестрантом та інгібіторами AKT, PI3K або mTOR не передбачено. Основною кінцевою точкою була ВБП, яку оцінювали в загальній популяції та окремо в популяції з альтераціями *PIK3CA/AKT1/PTEN*; аналізували також ЗВ, час до другого прогресування (ВБП2), безпеку і якість життя [22]. Популяція була складною: вісцеральні метастази мали дві третини пацієнтів, ураження печінки – понад 40%, вторинну ендокринну резистентність – 62-64%. CDK4/6i через поширене захворювання отримували 69%, хімієтерапію – 18% [22]. Альтерації шляху визначали централізовано методом NGS (FoundationOne CDx). Їх виявлено в 43,7% пацієнтів групи капівасертибу і 38,0% групи плацебо; найчастіше це були зміни *PIK3CA* (32,7 і 29,2%), ізольовані альтерації *AKT1* становили 5,1 і 4,2%, *PTEN* – 5,9 і 4,5% [22].

У популяції з альтераціями сигнального шляху *PIK3CA/AKT1/PTEN* (n = 289) після додавання капівасертибу до фулвестранту медіана ВБП подовжилася із 3,1 міс. (95% ДІ 2,0-3,7) до 7,3 міс. (95% ДІ 5,5-9,0), ризик прогресування або смерті знизився на 50% (ВР 0,50; 95% ДІ 0,38-0,65; p < 0,001) (рис. 2) [22]. Частота об'єктивної відповіді зросла майже втричі: 28,8% проти 9,7% [22].

Для практики найважливіша підгрупа після CDK4/6i – саме такі пацієнтки мають більш швидке прогресування на 2Л терапії.

Продовження на стор. 4.

Альтерації сигнального шляху PIK3CA/AKT1/PTEN і вибір другої лінії терапії при гормонорезистентному раку грудної залози

Продовження. Початок на стор. 3.

У цій підгрупі медіана ВБП зросла з 2,6 до 5,5 міс. (ВР 0,59; 95% ДІ 0,48-0,72), тобто ризик прогресування або смерті знизився приблизно на 41%. У хворих без попереднього застосування CDK4/6і медіана ВБП зросла з 7,2 до 10,9 міс. (ВР 0,64) (рис. 3) [22].

У популяції з альтераціями сигнального шляху PIK3CA/AKT1/PTEN після капівасертибу час до першої наступної хіміетерапії майже вдвічі подовжився: 11,0 проти 6,0 міс. (ВР 0,56; 95% ДІ 0,42-0,74) [38]. Час до клінічно значущого погіршення загального стану здоров'я та якості життя за опитувальником Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30) (n = 309 і n = 306) становив 24,9 проти 12,0 міс. (ВР 0,70; 95% ДІ 0,53-0,92; p = 0,01) [39]. У фінальному аналізі ЗВ (дані на червень 2025 р.) статистично значущої різниці в популяції з альтераціями не виявлено: медіани ЗВ становили 28,5 і 30,4 міс. у групах капівасертибу і плацебо відповідно (ВР 0,83; 95% ДІ 0,63-1,10; p = 0,201). У підгрупі пацієнтів після використання CDK4/6і медіана ЗВ становила 28,1 проти 21,2 міс. (ВР 0,78; 95% ДІ 0,57-1,07) [40]. Через невеликий розмір підгруп і широкі ДІ ці результати слід оцінювати обережно.

У загальній популяції будь-які небажані явища (НЯ) зареєстровано в 96,6% пацієнтів групи капівасертибу і 82,3% групи плацебо, серйозні – у 16,1 і 8,0%. Через НЯ лікування переривали в 34,9% випадків, дозу знижували в 19,7%, повністю припинили терапію 13,0% пацієнтів (у групі плацебо – 2,3%) [41]. Найчастіше виникали такі НЯ: діарея (72,4%; 3-4-го ступеня – 9,3%), висип (40,3%; 3-4-го ступеня – 12,4%), нудота (34,6%) і гіперглікемія (16,9%; 3-4-го ступеня – 2,3%) [22]. Порівняно з даними SOLAR-1, у разі застосування капівасертибу значно рідше розвивалася гіперглікемія (16,9% проти 63,7%) і стоматит (14,6% проти 24,6%), натомість діарея траплялася частіше (72,4% проти 57,7%). Йдеться про дані різних досліджень, а не прямого порівняння [22, 42, 43].

Обидві комбінації, з капівасертибом і з алпелісибом, в оновлених настановах ESMO (v2.0, серпень 2026 р.) мають рівень доказовості I. Проте відрізняються за рівнем переконливості. Комбінація Трукап + фулвестрант при альтераціях *PIK3CA*, *AKT1* або *PTEN* – рекомендація класу А (настійно рекомендований стандарт), алпелісиб + фулвестрант при мутації *PIK3CA* – рекомендація класу В. За шкалою величини клінічної користі ESMO (ESMO-MCBS) капівасертиб отримав 2 бали, алпелісиб – 1 бал [6, 44].

Від молекулярного портрета пацієнтки до вибору терапії



Кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, лікар-онкохірург вищої категорії Олексій Сергійович Зотов на прикладі клінічного випадку показав, як ці дані застосовують у практиці. Пацієнтці І. віком 58 років без спадкового анамнезу в 2018 р. діагностовано рак лівої грудної залози cT2N0M0 (ER 86%, PR 65%, HER2 1+, індекс проліферативної активності Ki-67 25%). Гістологічно встановлено інвазивну карциному неспецифічного типу, ступінь злоякісності G2, із лімфоваскулярною інвазією і метастазами в сигнальному й аксилярних лімфовузлах; краї резекції без пухлинних клітин (R0). Пацієнтка отримала ад'ювантну хіміотерапію за схемою ТС (доцетаксел + циклофосфамід, чотири курси), променеву терапію і анастрозол (2018-2023). У червні 2023 р. через дискомфорт за грудиною виконано комп'ютерну томографію (КТ), на якій виявлено збільшення п'яти передніх медіастинальних лімфовузлів (до 2,3 × 3 см). Біопсія при медіастиноскопії підтвердила метастаз (ER 70%, PR 25%, HER2 1+, Ki-67 30%), інших віддалених вогнищ не знайдено, функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) – 1.

Під час вибору 1Л враховували тип ендокринної резистентності за класифікацією ESMO і клінічний профіль захворювання. Залежно від профілю, від повільного прогресування з мінімальним ураженням кісток або лімфовузлів до недостатності функції внутрішніх органів, розглядають монотерапію ЕТ, дублет ЕТ + CDK4/6і або хіміотерапію [45, 46]. Пацієнтці із супутньою артеріальною гіпертензією і миготливою тахіаритмією призначено рибоцикліб 600 мг + летрозол із моніторингом кардіотоксичності відповідно до консенсусів ESMO, Європейського товариства кардіологів (ESC) та Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Лікування тривало з 2023-го по 2026 р. із частковою регресією медіастинальних мас (до 1,5 × 1,5 см); на КТ у червні 2026 р. їх вже не візуалізували. У травні 2026 р. пацієнтка поскаржилася на постійний біль у поперековому відділі хребта і задній поверхні правого стегна і утворення 2 × 2 см у правій пахвовій ділянці. На КТ виявлено літичні вогнища Th12–L1, остеосцинтиграфія підтвердила ураження Th11-L1 і задніх відрізків 10-11 ребер праворуч; вісцеральних метастазів не виявлено. Біопсія аксилярного лімфовузла підтвердила метастаз карциноми грудної залози (ER 70%, PR 30%, HER2 1+, Ki-67 20%); ECOG 1-2.

Ймовірність користі від подальшої ЕТ оцінюють за тривалістю ВБП у 1Л, локалізацією метастазів і симптомами. Вона найвища при медіані ВБП у 1Л понад 18 міс., лише кісткових метастазах і безсимптомному перебігу; найнижча – у разі прогресування менш ніж за 6 міс., під час ад'ювантної ЕТ, у разі вісцеральних метастазів і вираженої симптоматики. Водночас чутливість до ЕТ при HR+ мРГЗ змінюється в процесі лікування: на третій лінії частка резистентних пухлин перевищує 80%. Резистентність формується за ER-залежними механізмами (мутації *ESR1*) та ER-незалежними, серед яких провідну роль відіграє активація шляху PI3K/AKT/mTOR [47]. Молекулярне дослідження. виявило в пацієнтки активуючу мутацію *PIK3CA*.

У такій ситуації в 2Л можливі дві таргетні комбінації з фулвестрантом: капівасертибом або алпелісибом. Обидві показані при HR+/HER2- поширеному чи мРГЗ після прогресування щонайменше на одній лінії ЕТ або у разі рецидиву протягом 12 міс. після завершення ад'ювантної терапії [42, 43]. Алпелісиб діє лише при мутаціях *PIK3CA*, а в SOLAR-1 попередню терапію CDK4/6і отримували 5,9% пацієнтів. Капівасертиб спрямований на ширшу панель альтерацій (*PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*), а в CAPItello-291, як зазначено вище, близько 70% хворих раніше лікувалися CDK4/6і, як і більшість пацієнток, яким сьогодні призначають 2Л [22, 42, 43]. Відрізнялася й частота відміни терапії: через НЯ лікування припинили 13% пацієнтів у CAPItello-291 і 25% у SOLAR-1, через гіперглікемію – 0,3 і 6,3% відповідно [22, 42, 43, 48]. Прямих порівняльних досліджень цих препаратів не проводили, тому ці цифри – лише орієнтир, хоча для практики нижчий ризик вимушеної відміни важливий: пацієнтка довше залишається на ефективній терапії.

Схема прийому Трукапу інтермітуюча: 400 мг (дві таблетки по 200 мг) двічі на добу з інтервалом близько 12 год у дні 1-4 щотижня, у дні 5-7 препарат не приймають. Таблетки ковтають цілими до, під час чи після прийому їжі; не слід вживати грейпфрути у великій кількості. Фулвестрант вводять по 500 мг у дні 1, 15 і 29, далі – раз на місяць [49]. За потреби дозу знижують до 320 мг, а потім до 200 мг двічі на добу; два дозування таблеток (200 і 160 мг) спрощують таку корекцію [35].

Питання, коли тестувати, що робити без результату тесту і як обирати терапію після прогресування, було розглянуто на завершальній дискусії симпозіуму.

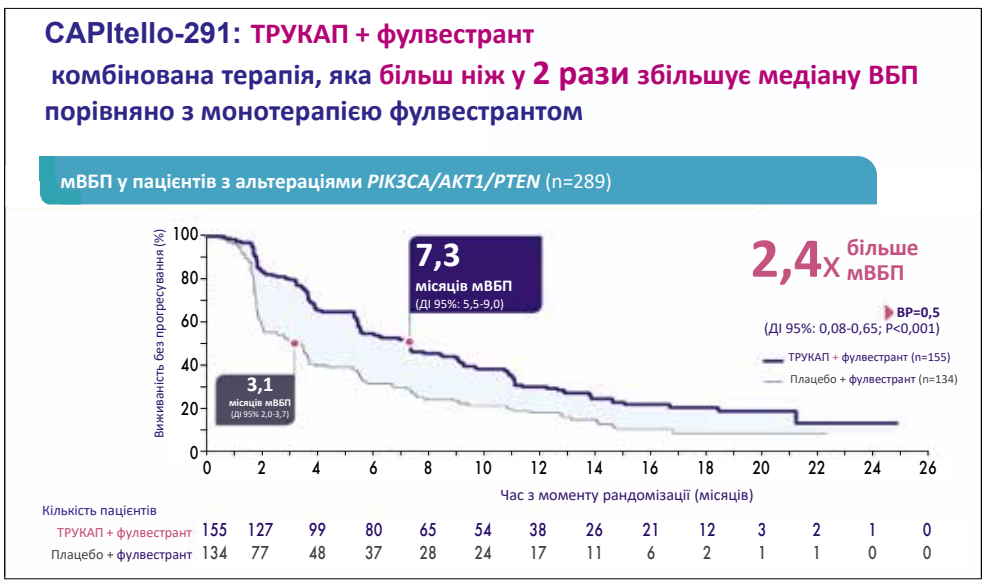


Рис. 2. CAPItello-291: ВБП у популяції з альтераціями *PIK3CA/AKT1/PTEN*

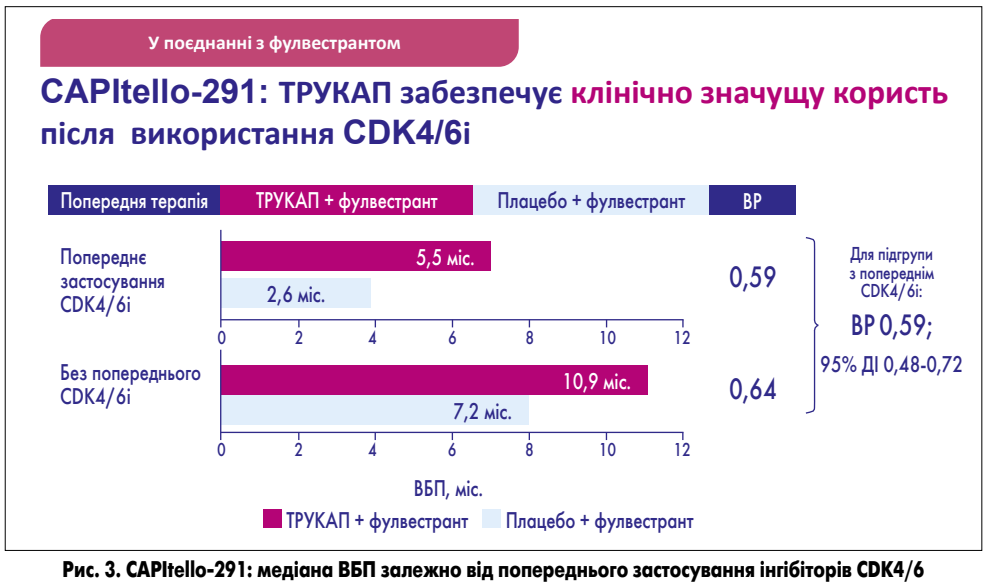


Рис. 3. CAPItello-291: медіана ВБП залежно від попереднього застосування інгібіторів CDK4/6

Дискусія: від результату тесту до рішення

Перше питання дискусії стосувалося часу тестування. На думку **С.С. Лівшун**, альтерації *PIK3CA, AKT1* і *PTEN* перед призначенням таргетної терапії доцільно визначити вже під час встановлення діагнозу метастатичної хвороби. Біоптат, узятий для верифікації діагнозу і визначення молекулярного підтипу, придатний і для молекулярно-генетичного дослідження, тому повторна біопсія пацієнтці не потрібна. Тестування на альтерації *PIK3CA/AKT1/PTEN* пацієнтки можуть відбутися безоплатно в межах спільного проєкту компанії «АстраЗенека» і лабораторії CSD LAB.

Я.В. Шпарик зауважив, що на етапі радикального лікування, зокрема ад'ювантної терапії, результати тестування не впливають на тактику. Тому оптимальний момент для нього – прогресування на стандартній 1Л, якою при метастатичному раку залишається ІА із CDK4/6і. Водночас усі пацієнтки, які отримують таку терапію, неодмінно матимуть прогресування, тож дослідження можна виконати й під час лікування, поки діє програма безоплатного тестування. Результат від цього не зміниться, бо статус альтерацій шляху з часом залишається стабільним.

Якщо результату тестування немає, наприклад, пацієнтка з іншого регіону, **О.С. Зотов** радить насамперед дослідити на соматичні мутації вже наявний біопсійний матеріал. Якщо його недостатньо, слід виконати повторну біопсію.

Про перший досвід застосування Трукапу в Україні розповіла **клінічний онколог Центру грудної залози та пластичної хірургії Національного інституту раку Олена Михайлівна Мартинюк**. Її пацієнтка понад три місяці отримує Трукап у комбінації з фулвестрантом як 2Л після монотерапії ІА. Діарея, що є найчастішою побічною реакцією в дослідженні CAPItello-291, у неї не перевищує 1-го ступеня, вона добре контрольована, шкірної токсичності немає. Переносимість лікування задовільна, але для остаточних висновків, за словами **О.М. Мартинюк**, потрібно 6-12 міс. спостереження.

Відповідаючи на запитання, що додає визначення біомаркерів PIK3CA, AKT1 та PTEN, **А.В. Хмель** назвала можливість довше зберігати якісне життя і не поспішати з хіміотерапією. Вона також закликала не відмовлятися від повторної біопсії і навела приклад із практики: пацієнтка з метастазами в кістки швидко прогресувала на ІА із CDK4/6і, і замість одразу перейти на фулвестрант А.В. Хмель наполягла на біопсії, щоб провести молекулярне тестування.

На завершення дискусії **Н.М. Отченаш** сформулювала спільний для всіх доповідей принцип: від рецепторного статусу – до молекулярного профілю, від резистентності – до пошуку її механізму, від результату тестування – до терапевтичного рішення. Новий підхід, за її словами, полягає в тому, щоб не чекати, поки пухлина поставить лікаря перед фактом резистентності, а заздалегідь знати, де шукати можливість її подолання.

Висновки

Тестування на альтерації *PIK3CA, AKT1* і *PTEN* бажано проводити методом NGS тканини із дотриманням вимог до забору та фіксації матеріалу вже у разі встановлення метастатичного діагнозу і не пізніше від прогресування на 1Л. Ці альтерації значною мірою стабільні, тому архівний біоптат зазвичай придатний для дослідження, а за його відсутності чи непридатності виправдана повторна біопсія. Результати застосування Трукапу (капівасертиб) у комбінації з фулвестрантом у дослідженні CAPItello-291 продемонстрували подовження медіани ВБП у популяції з альтераціями більш ніж удвічі, збереження ефективності після CDK4/6і, відтермінування хіміотерапії і погіршення якості життя за керованого профілю безпеки. У настановах ESMO 2026 р. ця комбінація має рекомендацію рівня ІА.

Література – в редакції

Підготувала ***Олена Речмедіна***

ЗМІСТ

ОНКОЛОГІЯ

Альтерації сигнального шляху PIK3CA/AKT1/PTEN і вибір другої лінії терапії при гормонорезистентному раку грудної залози
С.С. Лівшун, Я.В. Шпарик, А.В. Хмель та ін. 3-4

Василю Федоровичу Чехуну – 70! 5

Гастроінтестинальні та гепатопанкреатобіліарні пухлини: від молекулярного тестування до нутритивної підтримки
За матеріалами Національного конгресу з онкохірургії – 2026
А. А. Бурлака, А.П. Безносенко, І.І. Лісний та ін. 6-8

Український проєкт HPV-FASTER став переможцем міжнародного конкурсу UICC 9

Зміна парадигми лікування раку грудної залози
Я.В. Шпарик, І.Р. Дуда, М.Ф. Анікусько 14-15

Комплексний підхід до терапії хронічного больового синдрому в онкології: як уникнути типових помилок 22-23

Анальна карцинома
Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги 28-34

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Карфілзоміб і серцево-судинна безпека при лікуванні множинної мієломи 18-19

ОНКОУРОЛОГІЯ

Системна терапія метастатичного нирково-клітинного раку після першої лінії: доказова база і відкриті питання
О.А. Войленко 11

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Психосоціальна підтримка дітей з онкологічними захворюваннями: чому важливо враховувати вікові особливості 12

Втрачають кінцівки не лише на війні: історії повернення 11-річної Віри і 16-річного Богдана до активного життя з протезуванням 13

Ускладнення цирозу печінки: печінкова енцефалопатія
Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги 24-27

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Від клінічної підозри до морфологічної верифікації: експертні рішення в онкогінекології
О.В. Владика, В.В. Жирко, С.М. Глухов та ін. 20-21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Лідери для паліативної допомоги: як спільні зусилля допомагають покращити життя людини під час хвороби 17

Василю Федоровичу Чехуну – 70!

Видатному вітчизняному вченому у сфері патофізіології та експериментальної онкології, лауреатові Державної премії України в галузі науки і техніки та премії імені Р.Є Кавецького НАН України, заслуженому діячеві науки і техніки України, доктору медичних наук, професору, академіку НАН України ***Василю Федоровичу Чехуну*** *15 листопада 2026 р. виповнюється 70 років.*



Після закінчення лікувального факультету Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця В.Ф. Чехун пройшов професійний шлях від молодшого наукового співробітника до директора Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, який він очолював майже 25 років.

Йому належить вагомий внесок у розроблення методів підвищення ефективності лікування онкологічних хворих з урахуванням можливостей захисних систем організму. Одним із головних його досягнень є визначення і обґрунтування механізмів формування лікарської резистентності.

Василь Федорович Чехун – фундатор наукових розроблень, спрямованих на вивчення молекулярних механізмів взаємодії, трансформації наночастинок у біологічних системах як основи нової стратегії спрямованого транспорту цитотоксичних нанокомпозитів до пухлини. Нові знання, отримані завдяки вивченню цих механізмів, дають надію на подолання резистентності до лікарських засобів. Багатовекторні фундаментальні дослідження В.Ф. Чехуна заклали підґрунтя для формування і активного розвитку сучасної наукової школи «Молекулярні основи і медико-біологічні проблеми фармакорезистентності».

Василя Федоровича вирізняє безкомпромісна й активна громадська позиція. Йому притаманні виняткова наполегливість, харизматичність і послідовність усіх вчинків, талант організатора й ентузіаста науки. Успіх багатьох його починань зумовлений унікальним вмінням інтуїтивно відчувати актуальність і перспективність нових наукових напрямів. Він як талановитий і цілеспрямований вчений робить усе від нього залежне, щоб ефективно реалізувати потенціал команди у розв'язанні найважливішого питання сьогодення – проблеми злоякісних новоутворень.

Альтруїстична любов до науки, вроджена інтелігентність і шляхетність, пристрасті і орієнтири теоретика поряд із художнім складом вдачі, надзвичайна терплячість експериментатора, вміння переконувати, але і погоджуватися, патріотизм перетворили буття на служіння.

Щасти Вам, Василю Федоровичу, на усіх щаблях життя!

Співробітники ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України
Редакція Медичної газети «Здоров'я України»

АНОНС



Детальна інформація на сайті заходу:
https://oncohub-uptodate.com/congress

Гастроінтестинальні та гепатопанкреатобіліарні пухлини: від молекулярного тестування до нутритивної підтримки

За матеріалами Національного конгресу з онкохірургії – 2026

У Києві 28-29 травня за участі провідних українських і закордонних фахівців з Австрії, Туреччини, Японії, Італії, Німеччини і Бразилії відбувся Національний конгрес з онкохірургії, присвячений гастроінтестинальним і гепатопанкреатобіліарним пухлинам. Організатором заходу стала платформа OncoHUB спільно з ДНП «Національний інститут раку» (HIP). Конгрес пройшов у гібридному форматі, мав насичену програму з п'яти тематичних секцій: первинні та вторинні пухлини печінки, рак шлунка, хірургія пухлин підшлункової залози, ендоскопічна онкохірургія і колоректальний рак.

Відкриття конгресу

У своєму вступному слові **кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко, голова OncoHUB,** наголосив на потребі розвитку професійної спільноти онкохірургів. Їм не слід обмежуватися своєю операційною, відділенням чи закладом, а необхідно ділитися знаннями й уміннями, відеозаписами операцій і активно спілкуватися. На його думку, цьому може посприяти такий унікальний досвід українців, як поєднання колективної травми через війну і стійкості. Попри його трагічність, саме він може стати підставою для згуртування.



Антон Анатолійович Бурлака, доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, хірург-онколог, зазначив, що онкохірургія як окремий напрям сформувалася порівняно недавно – приблизно в 1970-1980-х рр., коли онкологічні пухлини оперували загальні хірурги. Згодом стало очевидно, що їх лікування потребує також імунотерапії, променевої та хімієтерапії, однак жоден фахівець не здатен утримати всі настанови в межах однієї спеціальності. В Україні працює багато досвідчених лікарів, які власними зусиллями досягли вагомих результатів, проте спільноті онкохірургів бракує загальної платформи для співпраці. Він закликав об'єднуватися попри щоденну конкуренцію між клініками за спеціалістів і пацієнтів задля підвищення фахового рівня, обміну знаннями й досвідом і кращих результатів, а також від імені усіх учасників заходу висловив подяку Збройним силам України, завдяки яким його проведення стало можливим.

Мікросателітно нестабільні пухлини та імунотерапія



У своїй доповіді «Мікросателітно нестабільні пухлини гастроінтестинальної та гепатопанкреатобіліарної зони» **Андрій Петрович Безносенко** розглянув діагностику мікросателітної нестабільності (MSI), її частоту за локалізаціями, розвиток імуноонкології та сучасні стандарти лікування раку шлунка й колоректального раку. Він запропонував орієнтир для рішень, а не інструктаж із проведення хіміє- чи імунотерапії, оскільки онкологія рухається в бік персоніфікації.

MSI виникає через дефект системи репарації ДНК, її визначають методом ПЛР або секвенуванням нового покоління. Дефіцит білків репарації помилок спарювання (dMMR) виявляють імуногістохімічно. MSI і dMMR – тотожні поняття з конкордантністю методів до 97%.

Щодо частоти MSI дані не збігаються з поширеним уявленням. Найвища частка мікросателітно нестабільних пухлин – у тонкій кишці: понад 18% первинних пухлин цієї локалізації, що часто асоціюється із синдромом Лінча. Далі йде колоректальний рак, рак шлунка і пухлини фатерового соска. Орфанні для MSI печінка, підшлункова залоза й холангіоцелюлярний рак мають низьку частоту, проте такі пухлини там теж трапляються.

MSI описано в 1993 р., а вже 2016-го у клінічному дослідженні досягнуто першої позитивної відповіді на імунотерапію. Наступного року Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) затвердило пембролізумаб як tissue-agnostic препарат, який призначають залежно від драйверної мутації, а не локалізації. Результати дослідження KEYNOTE-177 (2020) показали вдвічі більшу виживаність без прогресування (ВБП) у першій лінії терапії метастатичного колоректального раку порівняно зі стандартною хімієтерапією. В дослідженні Memorial Sloan Kettering (2022) уперше в онкології отримано 100% повних клінічних відповідей. У 2023 р.







настанови FDA і міжнародні стандарти затвердили принцип, згідно з яким за наявності MSI препарат призначають при понад 30-40 нозологіях залежно від драйверної мутації.

У разі раку шлунка MSI у європейській популяції трапляється в середньому в 9% випадків (за різними даними – 6-11%), в азійській – у кожного п'ятого пацієнта, здебільшого в антральному відділі; частіше хворіють жінки. У пацієнтів із II-III стадією прогноз кращий, ніж у разі стабільних пухлин, а відповідь на 5-фторурацил погана. У дослідженні KEYNOTE-859 (HER2-негативний метастатичний нерезектабельний рак шлунка, паліативне лікування) завдяки додаванню пембролізумабу до хімієтерапії досягнуто істотно більшого показника загальної виживаності (ЗВ), ніж під час хімієтерапії з плацебо. В іншому дослідженні першої лінії терапії при HER2-негативному метастатичному раку шлунка медіана ЗВ у пацієнтів із групи комбінації імунотерапії з хімієтерапією була більшою на три місяці, а частота об'єктивних відповідей (ЧОВ) – близько 60%. При MSI раку шлунка імунотерапія є стандартом згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) і Європейської спілки медичних онкологів (ESMO), тож тестування обов'язкове.

У разі колоректального раку MSI трапляється в 15-20% незалежно від стадії захворювання. Частина випадків пов'язана із синдромом Лінча, ще близько 15% – спорадичні мутації. Такі пухлини частіше виникають у пацієнтів молодших за 50 років, локалізуються в правих відділах, мають погану диференціацію, муцинозний чи перснеподібний клітинний компонент.

Вирізняють три парадокси MSI пухлин:

- **у пацієнтів із II-III стадіями виживаність краща, ніж із стабільними пухлинами, а із IV стадією без імунотерапії – гірша;**
- **5-фторурацил при MSI пухлин неефективний – аргумент, щоб відмовитися від ад'юванту після радикального лікування;**
- **накопичуються дані про можливість досягнення повної клінічної та патоморфологічної відповіді на імунотерапію й уникнення операції.**

У пацієнтів із IV стадією колоректального раку, що брали участь у дослідженні KEYNOTE-177, медіана ВБП у групі імунотерапії була вдвічі більшою, ЧОВ – на 10% вищою, а 60-місячна ВБП становила 34% проти 7%. Медіани тривалості відповіді (DOR) у групі імунотерапії не досягнуто, у групі хімієтерапії вона становила 20 місяців. Ускладнень III-V ступеня у групі хімієтерапії було удвічі-тричі більше. Під час п'ятирічного спостереження медіана ЗВ у пацієнтів, що отримували імунотерапію, була вдвічі довшою попри перехід 62% пацієнтів групи хімієтерапії на імунотерапію у разі прогресування.

Доповідач окремо розглянув чутливість неметастатичного колоректального раку до імунотерапії. Нерандомізоване дослідження, опубліковане в New England Journal of Medicine (Memorial Sloan Kettering, MSK Trial), охопило невелику вибірку – 42 пацієнтів із локально поширеним, але неметастатичним раком прямої кишки. Після шести місяців імунотерапії досягнуто 100% повних відповідей, що дало змогу уникнути хімієтерапії, променевої терапії та операції з її періопераційними ризиками. Стандарт ESMO щодо неметастатичного раку прямої кишки при MSI пухлин не передбачає альтернатив

імунотерапії – ні променевої, ні хіміотерапії, ні локального видалення; тривалість лікування становить шість місяців, а у разі повної клінічної відповіді застосовують активне спостереження (watch and wait), хоча оптимального режиму спостереження ще не визначено.

У нещодавньому дослідженні науковці вивчали ефективність неоад'ювантної імунотерапії у пацієнтів із неметастатичним колоректальним раком I-III стадії. Вони отримували один цикл пембролізумабу неоад'ювантно, потім ендоскопію з біопсією і планову колектомію через трип'ять тижнів. Повну патоморфологічну відповідь у всій групі отримали 44 пацієнти: 67% – із I стадією, 56% – із II стадією, 33% – із III стадією після одного циклу. R0 резекції досягнуто у 98%, у 12 пацієнтів залишалися уражені лімфовузли, у 42% повна відповідь охопила і їх. За медіани спостереження 16 місяців ЗВ становила 98% у разі одного рецидиву. Ендоскопічне оцінювання мало чутливість 77% за умови низької специфічності й точності, біопсія теж не забезпечила надійного прогнозу. За чинним стандартом NCCN, коли йдеться про I-III стадії та нерезектабельні пухлини, пріоритет поки належить хірургії, проте має відбутися зміна послідовності на користь імунотерапії. У пацієнтів із IV стадією, нерезектабельними чи гранично резектабельними MSI пухлин імунотерапія має пріоритет над хірургією і хіміотерапією.

Доповідач навів результати дослідження ATOMIC, в якому вперше застосовували імунотерапію в ад'ювантному режимі при колоректальному раку. Порівнювали групи пацієнтів з III стадією MSI пухлин ободової кишки після радикальної резекції, що шість місяців отримували хіміотерапію з імунотерапією і стільки ж – лише хіміотерапію. Показник трирічної ВБП був на 10% вищий у групі імунотерапії, а ризик рецидиву чи смерті – на 50% нижчим. Менш ніж за три місяці NCCN упровадила цей підхід у стандарт.

Отже, тестування на MSI слід виконувати до операції і будь-якого лікування, оскільки статус пухлини змінює можливість, тип, терміни й необхідність втручання. MSI – єдиний онкомаркер, для якого локалізація пухлини не має значення. Його виявлення – сигнал для всієї родини стосовно спадкових синдромів, зокрема синдрому Лінча, що потребує медико-генетичного консультування. Імунотерапія у разі MSI пухлин є стандартом у неоад'ювантному, ад'ювантному і паліативному режимах.

Впровадження протоколу ERAS у колоректальній хірургії



Іван Іванович Лісний, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «НІР», представив доповідь «Анестезіологічний погляд на ERAS у колоректальній хірургії», в якій розглянув концепцію протоколу, показники комплаєнсу і досвід його впровадження в закладі. Протоколи ERAS для різних спеціалізацій є у відкритому доступі; друга редакція протоколу для печінкової хірургії оновлена 2022 р. Умовою впровадження є виконання понад 70% його елементів.

Протокол ERAS не слід трактувати як ранню виписку заради самої виписки, це не окремий елемент чи документ лише для анестезіолога чи хірурга, не жорсткий чек-лист без адаптації, зокрема до умов воєнного часу, а стандартизована, керована, оцінювана й мультидисциплінарна модель періопераційного ведення, спрямована на зниження ускладнень, мінімізацію органної дисфункції та прискорення функціонального відновлення. Вона поєднує доказові інтервенції – нутритивну підтримку, аналгезію, мінімізацію опіоїдів – у єдиний протокол, в якому визначено розподіл відповідальності між хірургом, анестезіологом, медсестрою, дієтологом і реабілітологом та обов'язковий аудит комплаєнсу.

Для хірургів застосування протоколу ERAS означає мінімізацію ускладнень, швидше відновлення кишкової функції та коротшу тривалість лікування без зростання повторних госпіталізацій; анестезіологи мають дотримуватися стратегії мультимодального знеболювання з мінімізацією застосування опіоїдів, профілактики нудоти й блювання і цілеспрямованої інфузійної терапії. Слід починати з метрик: індикаторів процесів (частка пацієнтів із надмірно тривалим голодуванням; тих, хто раніше починає пероральне харчування) і клінічних результатів (частота великих і малих ускладнень, тривалість лікування, 30-денна реадмісія). Комплаєнс понад 70-80% елементів асоціюється зі статистично значущим зниженням частоти ускладнень і скороченням лікування, тоді як неповне виконання здатне нівелювати ефект; метааналізи демонструють дозозалежний зв'язок.





ERAS придатний для всіх пацієнтів незалежно від статусу за ASA – від I до IV. Систематичний огляд і метааналіз у пацієнтів із цирозом при резекції печінки показали зниження загальних ускладнень і скорочення лікування; для пацієнтів із низьким фізіологічним резервом протокол залишається безпечним і ефективним. Механізм пов'язаний зі зменшенням наслідків хірургічної травми – нейроендокринної стрес-реакції, інсулінорезистентності, гіперкатаболізму, гіперглікемії – внаслідок короткого голодування, вуглеводного навантаження й мультимодального знеболювання з мінімізацією застосування опіоїдів.

Ефективність застосування протоколу проілюстровано на прикладі трьох досліджень. Автори роботи 2015 р. (33 клініки Нідерландів) оцінювали сталість результатів через три-п'ять років в десяти лікарнях із найкращими показниками (критерії: коротка тривалість лікування і прихильність до нього – понад 70%): медіана тривалості лікування зросла, а загальна прихильність знизилася із 75 до 67%, найбільше – через післяопераційні елементи. Ефект може зберігатися роками, але прихильність знижується навіть в успішних лікарнях, тож стійкість залежить від постійного аудиту, а не від факту впровадження протоколу. Згідно з результатами дослідження 2025 р. (майже 300 гепатектомій), комплаєнс зріс із 59% до понад 70% переважно внаслідок інтра- та післяопераційного етапів; високий комплаєнс асоціювався з меншою частотою ускладнень і коротшою госпіталізацією, а найсильнішим предиктором прихильності була мінімально інвазивна хірургія. Ще одне дослідження показало зростання прихильності з 42 до 62% і зниження частоти ускладнень.

Власні дані НІР наведено за рік роботи з протоколом печінкової хірургії. Виконання доопераційного етапу зросло із 37% до майже 100%, передопераційного – до майже 90%. Доопераційний блок (нутритивна підтримка, скорочення періоду голодування, відмова від паління й алкоголю) виконують майже повністю. На інтраопераційному етапі частину пунктів (наприклад, укриття рани сальниковим клаптем) не застосовують, як і в більшості наведених досліджень, а профілактичне абдомінальне дренування продовжують використовувати. Післяопераційний етап виконують приблизно на 72%. ERAS став стандартом завдяки клінічній користі (менше ускладнень, коротша госпіталізація, нижча вартість без утрати безпеки), керованості процесу (формалізований, зрозумілий персоналу маршрут) і відтворюваності завдяки охопленню всього шляху пацієнта. Досвід упровадження протоколу в умовах війни представлено на X Всесвітньому конгресі ERAS.

Ускладнення хірургії раку шлунка: діагностика і лікування



З доповіддю про менеджмент пацієнтів із раком шлунка виступив **Юрій Миколайович Кондрацький, кандидат медичних наук, професор кафедри хірургії медичної академії «Добробут»**. Він зосередився на ускладненнях як головній проблемі хірургії раку шлунка, частота яких, за даними закордонних колег, сягає 37-40%.

Фізіологія загоєння анастомозу має кілька фаз. Запальна фаза триває від одного до трьох днів, вона залежить від стану пацієнта і попереднього лікування – хіміотерапія й променева терапія впливають на загоєння. Важливий гемостаз: гематома в ділянці анастомозу чи його кровоточивість свідчать про проблему. Фаза проліферації (приблизно до 14-ї доби) із синтезом колагену з фібриногену дає перший надійний анастомоз, тому ендоскопію традиційно не рекомендували до сьомої-десятої доби. Бактеріальна інфекція – несприятливий чинник, а накладання анастомозу під час перитоніту небажане. Шовний матеріал і скоби забезпечують герметичність лише перші три доби, далі загоєння підтримує сам організм. Вікно неспроможності припадає на третю-п'яту добу, коли за наявності фібрину й колагену ще порушена циркуляція, а клінічна маніфестація настає на п'яту-десяту добу. Частота неспроможності коливається від 1,9 до 14%, а в окремих дослідженнях сягає 31% залежно від клініки, досвіду хірурга і контингенту пацієнтів.

Серед незалежних предикторів неспроможності виокремлено тип анастомозу: конфігурація «кінець у бік» виявилася невигідною, тоді як більшість хірургів застосовує омега-петлю або реконструкцію за Ру. Значення має також цукровий діабет, рівень альбуміну, запальні маркери; лапароскопічному втручанню слід надати перевагу перед відкритою гастректомією, а коморбідність впливає меншою мірою. Модифіковані чинники – гіпоальбумінемія, гіперглікемія, куріння, вживання алкоголю, анемія і саркопенія – потрібно корегувати до планової операції. Немодифіковані – похилий вік (нині це 80 років і старший), висока локалізація пухлини в шлунку, чоловіча стать, високий індекс маси тіла й обсяг втручання, зумовлений онкологічною доцільністю.

Продовження на стор. 8.

Гастроінтестинальні та гепатопанкреатобіліарні пухлини: від молекулярного тестування до нутритивної підтримки

За матеріалами Національного конгресу з онкохірургії – 2026

Продовження. Початок на стор. 6.



Для оцінювання перфузії рекомендовано флуоресцентну навігацію з індоціаніном зеленим (ICG): у наведених даних частота неспроможності становила 17,6% без ICG і 4,5% у разі його застосування – показники покращення зростають утричі, а вартість лікування неспроможності перевищує витрати на препарат і обладнання.

Рання діагностика спирається на біохімію дренажу (амілаза, білірубін, зміна характеру виділень, бактеріальна флора) і динаміку запальних маркерів. Комп'ютерна томографія доступніша за рентген і показує не лише неспроможність, а й потребу в дренуванні. Ендоскопія залежить від досвіду виконавця – вона може не лише допомогти (вакуум-терапія, кліпування), а і призвести до остаточного розриву анастомозу.

У лікуванні неспроможності перше місце посідає ендоскопічна вакуумна терапія (VAC) як стандарт із найкращими результатами; стентування їй програє, а кліпування застосовують в окремих випадках через брак адекватних кліпс і потребу в ранній діагностиці.

Внутрішнє дренування можливе, якщо стан пацієнта задовільний, а найтравматичнішою є хірургічна ревізія – летальність після неї сягає 30%. Вибір тактики пов'язаний із розміром дефекту: дефект менший ніж 1 см без клінічних проявів не потребує втручання й загоюється на тлі антибіотикотерапії; якщо йдеться про 1-2 см, обирають між вакуум-терапією і стентом; понад 2 см – застосовують вакуум-терапію; коли його розмір дорівнює півколу чи більший, показане хірургічне втручання. Застосування VAC-стентів доцільне, проте вони не зареєстровані в Україні, коштують до 1000 умовних одиниць і потребують заміни кожні три доби.

Згідно з даними, неспроможність кукси дванадцятипалої кишки трапляється в 0,7-2% випадків із летальністю 16-20% і дебютує на п'яту-восьму добу; специфічної періопераційної профілактики немає, результат залежить від хірургічного доступу й техніки. Найсприятливішою вважають контрольовану норицю, яку можна закліпувати, зокрема ендоскопічним доступом до кукси після гастректомії. Серед іншого інструментарію – дренування, єюностома для харчування і біліарне відведення у разі високодебітної фістули. З інших ускладнень згадано внутрішньочеревні абсцеси (дренування), післяопераційну кровотечу (ангіографічні методики, ендоскопічне кліпування або хірургія), панкреатичну норицю і затримку спорожнення шлунка (консервативне лікування). До найтяжчих наслідків належить сепсис із поліорганною недостатністю, у разі якого хірург має зробити локальний контроль септичного вогнища. Насамкінець доповідач наголосив на знанні фізіології загоєння і ретельному супроводі пацієнтів. Під час обговорення йшлося про те, що лапароскопічно застосовують Т-подібний анастомоз, бо ручний анастомоз, який хоч і вважають одним із найкращих, потребує втричі більше операційного часу.

Саркопенія і нутритивна підготовка онкологічних пацієнтів



Валерій Олександрович Турчак, хірург-онколог відділення пухлин стравоходу ДНП «НІР», презентував доповідь «Вплив втрати м'язової маси на результати протипухлинної терапії», у якій розглянув роль саркопенії як незалежного прогностичного фактора та її вплив на переносимість лікування й хірургічні результати.

Саркопенія – генералізована втрата функції та маси скелетних м'язів, що прогресує. Вона пов'язана з підвищеним ризиком падінь, переломів, інвалідизації та смертності. Кахексія – мультифакторний синдром із втратою м'язової маси, що прогресує, яку не вдається повністю усунути звичайною нутритивною підтримкою. Загальна поширеність саркопенії в онкологічних пацієнтів становить 35%, із них 60% – пацієнти з пухлинами шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи. Саркопенія є прогностичним фактором незалежно від локалізації, що асоціюється з підвищеною токсичністю терапії, нижчою ЗВ і частішою модифікацією лікування – редукцією дози чи відміною ад'ювантної або неоад'ювантної терапії.

Діагностику представлено через систему FACS (find, assess, confirm, severity): скринінг за оцінкою повсякденного навантаження, оцінювання м'язової сили динамометрією, фізичної продуктивності – тестами ходьби, визначення кількості та якості м'язової маси. У патофізіології головну роль відіграє системне запалення, наявне у понад половини пацієнтів: витрати енергії підвищуються на 10-30% залежно від локалізації.

Близько двох третин пацієнтів недоїдають через анорексію, нудоту, зміну запаху і зменшення споживання їжі. Ці чинники разом із больовим синдромом і наслідками лікування діють одночасно. М'язова маса відображає баланс між синтезом і розпадом білка, який у разі злоякісного захворювання зміщується в бік розпаду.

Доповідач навів показники впливу саркопенії на лікування: понад удвічі зростає ризик дострокового припинення, зниження дози чи відтермінування терапії, а при колоректальному раку ризик післяопераційних ускладнень підвищується на 44%. Низька м'язова маса вдвічі підвищує ймовірність модифікації хіміотерапії. Тяжкі хірургічні ускладнення у разі саркопенії трапляються на 44% частіше, 30-денна смертність зростає більш ніж удвічі, а при втручаннях через пухлини шлунково-кишкового тракту серйозні ускладнення виникають у понад 40% пацієнтів, загальні – на 35% частіше. Низька м'язова маса при колоректальному раку асоціюється з на 27% вищим ризиком загальної смертності. Масу при раку втрачають швидко: якщо за умови звичайного старіння йдеться про близько 0,5% м'язової маси на рік, то при раку шлунка за два-три місяці неоад'ювантної терапії можлива втрата до 12%, що еквівалентно 24 рокам старіння.

Складники передопераційної реабілітації:

- **нутритивна підтримка** передбачає високобілкове харчування, що стартує з 1,2 г білка на кілограм маси тіла й може сягати 2 г/кг;
- **фізична підготовка** – консультація реабілітолога і вправи (ходьба, аеробне навантаження) не менше трьох-п'яти разів на тиждень;
- **корекція супутніх станів** охоплює лікування анемії, глікемії та відмову від тютюну й алкоголю не менш ніж за чотири тижні до операції;
- **психологічна допомога**.

Для скринінгу наведено протокол PRONTO з трьох запитань, що стосуються непланової втрати 5-10% ваги за три-шість місяців, зменшення споживання їжі за останній тиждень і відчуття втрати сил. Інструменти нутритивного скринінгу – MUST, NRS 2002, PRONTO та інші – доступні в застосунку OncoHUB. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з питань клінічного харчування і метаболізму (ESPEN) і ESMO, скринінг слід проводити регулярно від моменту встановлення діагнозу, а об'єктивне оцінювання враховує споживання їжі, симптоми, м'язову масу, фізичну продуктивність і системне запалення. Енергетичні потреби для здорових осіб становлять щонайменше 25-30 ккал на кілограм маси тіла, у разі кахексії – більше. Білкові потреби, за останнім оновленням, – 1,15 г/кг, за ще не опублікованими даними – 1,5-2 г/кг. Мультимодальне втручання поєднує нутритивну підтримку, фізичне навантаження, фармакотерапію й корекцію симптомів, і що раніше його розпочати, то менший ризик ускладнень і відтермінування лікування. Нутритивна підтримка знижує частоту змін протипухлинної терапії: при раку шлунка відтермінування хіміотерапії зменшувалося на 70%, при раку голови і шиї – у 2,1 раза, а при колоректальному раку передопераційне харчування знизило частоту інфекційних ускладнень на 17-20%. Таку підтримку призначають пацієнтам, здатним до перорального харчування, які мають ризик мальнутриції: від однієї до трьох порцій на добу як доповнення, а не заміну основного харчування, щонайменше протягом чотирьох тижнів разом із фізичними вправами. Якщо пероральне харчування неможливе, переходять на зондове. Головні орієнтири: саркопенія у 35% онкопацієнтів і до 60% при пухлинах шлунково-кишкового тракту, подвоєний ризик відтермінування лікування, додатковий білок 1,25 г/кг і мінімум чотири тижні спеціального харчування.

***

Отже, основні рішення в онкохірургії зміщуються на доопераційний етап, а їх підставою стають доказові дані та міжнародні настанови, що оновлюються дедалі швидше. Молекулярний профіль пухлини, нутритивний резерв пацієнта й готовність закладу до стандартизованого періопераційного ведення визначають ще до втручання і нерідко змінюють його обсяг, послідовність або саму доцільність. Це відображає перехід від рішень, що спираються на індивідуальний досвід, до відтворюваних підходів в умовах різних клінік. Водночас існує проблема доступності сучасних методів в Україні – від молекулярного тестування пацієнтів до дотримання протоколів і забезпечення обладнанням, – що окреслює напрями подальшої роботи спільноти онкохірургів.

Підготовлено редакцією



Завантажити додаток ONCOHUB
App Store
Google Play

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України

А.П. Безносенко, к. мед. н., завідувач науково-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку»

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, керівник наукової школи кафедри управління охороною здоров'я Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «Національний інститут раку»

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, академік 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, відділ клінічної ендокринології ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України»

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, радник при дирекції 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, радник при дирекції ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, гепатології та дієтології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, почесний президент НАМН України

В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, академік НАН України, почесний ректор Національного фармацевтичного університету

В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

А.А. Шудрак, д. мед. н., відділення онкоколопроктології ДНП «Національний інститут раку»

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Поштова адреса:
Офіс 23 в, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04215.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тел.: +380 (95) 117-34-36

Редакція .....a.khyts@health-ua.com
Відділ маркетингу.....chaplyzhenko@health-ua.com
Відділ передплати
та розповсюдження ..... podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «Бізнес-Логіка»
провулок Матущака Юрія, будинок 4,
м. Київ, 03124.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №3693
від 02.02.2010 р.
Підписано до друку жовтень 2026 р.
Замовлення № 13941.
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 ⓘ 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 ⓘ 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 наданої 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. Хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

ПОДІЯ

Український проєкт HPV-FASTER став переможцем міжнародного конкурсу UICC

Українська команда науковців із Запорізького державного медико-фармацевтичного університету увійшла до складу міжнародного консорціуму, відібраного Міжнародним союзом боротьби із раком (UICC) для реалізації нових європейських досліджень з імплементації профілактики раку.



Серед 11 заявок із 15 європейських країн було відібрано лише три консорціуми за такими критеріями: висока наукова якість досліджень, досвід міжнародної співпраці та потенціал сталого впливу на розроблення і впровадження ефективної стратегії профілактики раку.

Міжнародний консорціум за участі **Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, БО «Благодійний фонд «Світ проти раку»» (Україна), Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC/WHO, Франція) і Королівського коледжу Лондона (KCL)** став переможцем міжнародного конкурсу **«Переосмислення досліджень раку в Європі»,** який координує **UICC.**

Проєкт «Імплементаційне дослідження оцінювання підходу HPV-FASTER для вакцинації проти ВПЛ у поєднанні зі скринінгом на ВПЛ серед жінок із втраченими можливостями в Україні, що постраждала від конфлікту» присвячений впровадженню сучасної моделі профілактики раку шийки матки в регіонах України, які зазнали руйнівного впливу війни.

Дослідження реалізовуватиметься у Запорізькій області. Воно охоплює такі напрями:

- самостійний забір матеріалу для тестування на ВПЛ;
- вакцинація проти ВПЛ жінок із негативним тестом;
- консультування матерів щодо вакцинації дівчат-підлітків;
- сучасні методи імплементаційних досліджень для оцінювання впровадження програми в умовах війни.

Однак результати проєкту матимуть значення не лише для України. На основі отриманих даних будуть сформовані рекомендації щодо організації програм профілактики раку шийки матки в країнах з обмеженими ресурсами, які потерпають від гуманітарних криз і масового переміщення населення.





Керівником української частини проєкту став доктор медичних наук, професор **Олексій Ковальов,** завідувач кафедри онкології і онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, співзасновник фонду «Світ проти раку».

«Війна не має позбавляти жінок права на профілактику раку. Разом із UICC, IARC і Королівським коледжем Лондона ми прагнемо показати, як завдяки сучасній науці, міжнародному партнерству та імплементаційним дослідженням можна зберігати життя і водночас формувати нові підходи до профілактики раку для всієї Європи», – Олексій Ковальов.

КАБОМЕТИКС

(кабозантиніб) **таблетки**
вкриті плівковою оболонкою

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КАБОМЕТИКСУ В ЛІКУВАННІ РОЗПОВСЮДЖЕНОЇ НИРКОВОКЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ

- **ЗВ – 21,4 місяця**
- **ВБП – 7,4 місяця**
- **ОВ – 17%**[*;1]

ПОКАЗАННЯ

Нирковоклітинна карцинома
КАБОМЕТИКС показаний для лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми у дорослих:

- які раніше не отримували лікування та мають середній або високий ризик;
- після попереднього лікування препаратами, що впливають на фактор росту ендотелію судин.

** ЗВ – медіана загальної виживаності*

ВБП – виживаність без прогресування захворювання

ОВ – показник об'єктивної відповіді

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТИКС (CABOMETYX®)
Склад: діюча речовина: кабозантиніб (S)-малат. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кабозантиніб (S)-малат, що еквівалентно кабозантинібу 20 мг, або 40 мг, або 60 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні лікарські засоби. Інгібітори протеїнкінази. Кабозантиніб. Код АТХ L01E X07. **Клінічні характеристики. *Показання.*** **Нирковоклітинна карцинома (НКК)**. КАБОМЕТИКС показаний для лікування розповсюдженої НКК: у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик; у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF). ***Протипоказання***. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. ***Особливості застосування***. Оскільки більшість побічних реакцій може виникати на початку лікування, необхідний ретельний контроль протягом перших восьми тижнів лікування з метою виявлення побічних реакцій та підвищеної індивідуальної чутливості до лікарського засобу щодо можливої модифікації дози. Події, що зазвичай мають ранній початок, включають гіпокальціємію, гіпокаліємію, тромбоцитопенію, артеріальну гіпертензію, синдром долонно-підошовної еритродизестезії (СДПЕ), протеїнурію та розлади шлунково-кишкового тракту (біль у животі, запалення слизової оболонки, запор, діарея, блювання). *Застосування у період вагітності або годування груддю*. Жінкам репродуктивного віку під час лікування кабозантінібом слід уникати вагітності. Жінки репродуктивного віку та чоловіки повинні використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування та 4 місяців після завершення курсу лікування. *Вагітність*. Кабозантиніб не слід застосовувати протягом вагітності, окрім випадків нагальної клінічної необхідності. *Годування груддю*. Невідомо, чи потрапляє кабозантиніб або його метаболіти у грудне молоко людини. Не можна виключати ризик для немовляти, що перебуває на грудному вигодовуванні, тому під час лікування кабозантінібом та принаймні протягом 4 місяців після завершення лікування необхідно припинити грудне вигодовування. ***Спосіб застосування та дози***. КАБОМЕТИКС призначений для перорального застосування. Таблетки ковтають цілими, не подрібнюючи. Пацієнтам не слід вживати їжу за 2 години до і принаймні 1 годину після прийому лікарського засобу КАБОМЕТИКС. Рекомендована доза лікарського засобу КАБОМЕТИКС для лікування НКК становить 60 мг один раз на добу. Лікування лікарським засобом слід продовжувати до моменту припинення отримання пацієнтом клінічних переваг від терапії або до моменту появи неприпустимих ознак токсичності. Рекомендовані зміни дози. Виникнення підозрюваних побічних реакцій на лікарський засіб може потребувати тимчасового припинення лікування та/або зниження дози лікарського засобу КАБОМЕТИКС. У разі необхідності дозу рекомендовано зменшити до 40 мг на добу, а потім до 20 мг на добу. ***Діти***. Безпека та ефективність кабозантінібу для дітей та підлітків (< 18 років) не встановлені. Не застосовувати дітям. ***Побічні реакції***. *Короткий опис профілю безпеки*. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями у пацієнтів із НКК (частота ≥ 1 %) є біль у животі, діарея, нудота, артеріальна гіпертензія, емболія, гіпонатріємія, емболія легень, блювання, зневоднення, втомлюваність, астенія, зниження апетиту, тромбоз глибоких вен, запаморочення, гіпомагніємія та синдром долонно-підошовної еритродизестезії (СДПЕ). Найбільш поширеними побічними реакціями будь-якого ступеня (які спостерігали щонайменше у 25 % пацієнтів) у хворих на НКК були діарея, втомлюваність, нудота, зниження апетиту, СДПЕ, артеріальна гіпертензія, зниження маси тіла, блювання, дисгевзія, запор, підвищення АСТ. **Категорія** відпуску. За рецептом. **Виробники**. Патеон Франція. Тджоапак Нідерланди Б.В. **Заявник**. ІПСЕН ФАРМА. **РП № UA/16766/01/01, № UA/16766/01/02**, **№ UA/16766/01/03**.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27.

Інформація призначена для професійної діяльності медичних працівників України. **За додатковою інформацією звертайтеся до компанії Іпсен**: Україна, 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська 27-Т, телефон +38 044 502 65 29. Для отримання додаткової медичної інформації стосовно лікарських засобів компанії Іпсен, відправляйте запит на e-mail **medinfo.ukraine@ipsen.com**, або за телефоном +38 044 502 65 29. Повідомити про небажане явище Ви можете на e-mail **pharmacovigilance.ukraine@ipsen.com** або за телефоном +38 044 502 65 29. Повідомити про скаргу на якість препарату за телефоном +38 044 502 65 29, або на e-mail **product.complaints.ua@ipsen.com**

Підготовлено: жовтень 2026
CBRC-UA-000018

IPSEN

Системна терапія метастатичного нирково-клітинного раку після першої лінії: доказова база і відкриті питання

Міжнародна науково-практична конференція СОУУ-2026 «Досягнення та перспективи лікувально-реконструктивного менеджменту захворювань органів сечовидільної системи», що відбулася 1-2 травня під егідою Спілки онкоурологів України і ДНП «Національний інститут раку» (НІР), стала для урологів, онкоурологів і суміжних фахівців нагодою обговорити сучасні підходи до діагностики і лікування пухлин органів сечовидільної системи. Зокрема доктор медичних наук, професор Олег Анатолійович Войленко, лікар-онкоуролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, презентував доповідь «Реалії та перспективи другої лінії терапії нирково-клітинного раку».



О.А. Войленко

Друга лінія системного лікування метастатичного нирково-клітинного раку (мНКР) залишається варіантом із нерівномірною доказовою базою і для обмеженої кількості пацієнтів: за сучасними даними, через прогресування захворювання і значні побічні реакції першої лінії йдеться лише про 30-50% хворих (Wells J.C., 2017). Це визначає вагу кожного рішення після втрати ефекту стартової терапії.

Найкраще опрацьований сценарій – лікування після таргетної терапії інгібіторами тирозинкінази (TKI). Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU) 2026 р., стандартом для цієї ситуації визначено ніволумаб і кабозантиніб із рівнем доказовості 1b, а альтернативою – акситиніб (2b) (Bex A., 2026; рис. 1). Вони ґрунтуються на результатах кількох рандомізованих досліджень III фази.

У дослідженні AXIS III фази акситиніб порівнювали із сорафенібом у хворих після неефективної першої лінії – сунітинібу, бевацизумабу з інтерфероном альфа, темсиролімусу або цитокінів (Rini B.I., 2011; Motzer R.J., 2013). Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП). Частота об'єктивної відповіді на лікування акситинібом становила 19% проти 9% сорафенібом (p = 0,0001). Медіана ВБП становила 6,7 місяця в групі акситинібу і 4,7 місяця в групі сорафенібу (відношення ризиків (ВР) 0,665; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,544-0,812; p < 0,0001). Розвиток артеріальної гіпертензії під час лікування аналізували як прогностичний фактор кращої загальної виживаності (ЗВ).

У дослідженні CheckMate 025 III фази порівнювали ніволумаб з еверолімусом після одного-двох курсів VEGFR-TKI (Motzer R.J., 2015; Motzer R.J., 2020). Медіана ЗВ становила 25,8 проти 19,7 міс. на користь ніволумабу (ВР 0,73; 95% ДІ 0,62-0,85; p < 0,0001), трирічна виживаність – 39% проти 30% (Motzer R.J., 2020). Відмінність ВБП була меншою (ВР 0,84; 95% ДІ 0,72-0,99; p = 0,0331) при медіанах 4,2 і 4,5 міс. відповідно (Motzer R.J., 2020). Частота об'єктивної відповіді була суттєво вищою у групі ніволумабу – 22,9% проти 4,1%, з повною відповіддю в 1,0% і частковою в 22,0% (Motzer R.J., 2020).

Основою позиціювання кабозантинібу після TKI стало дослідження METEOR III фази (Choueiri T.K., 2016). Воно охопило 658 пацієнтів із поширеним світлоклітинним НКР і прогресуванням після попередньої VEGFR-таргетної терапії, яких у співвідношенні 1:1 довільно розподілили на групи, що приймали кабозантиніб 60 мг/добу (n = 330) або еверолімус 10 мг/добу (n = 328). Відповідно до отриманих результатів, медіана ВБП становила 7,4 міс. у групі кабозантинібу проти 3,9 міс. у групі еверолімусу (ВР 0,51; 95% ДІ 0,41-0,62; p < 0,0001) (рис. 2). Медіана ЗВ – 21,4 проти 16,5 міс. на користь кабозантинібу (ВР 0,66; 95% ДІ 0,53-0,83; p = 0,00026) (рис. 3). Аналіз ЗВ підтвердив перевагу кабозантинібу в усіх категоріях прогнозу, з найвиразнішим ефектом у проміжній групі IMDC (Міжнародний консорціум баз даних мНКР; ВР 0,65; 95% ДІ 0,49-0,85).

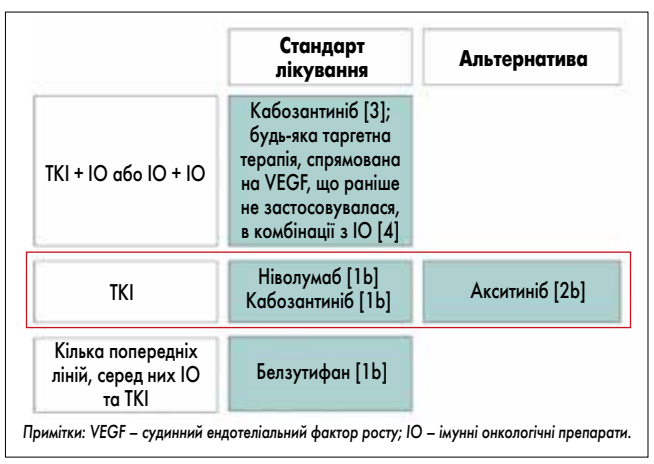


Рис. 1. Рекомендації EAU 2026 щодо подальших ліній системної терапії мНКР (Bex A., 2026).

Частота побічних реакцій 3-4 ступеня була вищою у групі кабозантинібу порівняно з групою еверолімусу: 71% проти 60% відповідно, серед них найпоширенішими були артеріальна гіпертензія, діарея, підвищена втомлюваність і долонно-підошовний синдром.

Принципово іншу ситуацію спостерігаємо після імунотерапії (ІТ) та ІО препаратів, які переважають у першій лінії. Для варіантів після TKI + ІО чи ІО + ІО, згідно з рекомендаціями, визначають кабозантиніб і будь-яку таргетну терапію, спрямовану на VEGF, що не застосовувалася в комбінації раніше, проте доказової бази фактично не напрацьовано, а рівень рекомендацій спирається на думку експертів (Bex A., 2026). Це відображено й у градації доказовості: після самої TKI рекомендації мають рівень 1b, тоді як після комбінованих режимів він знижується до рівнів 3-4 (рис. 2). Наявні дані вичерпуються трьома категоріями – невеликі дослідження без груп порівняння; проспективні когорти, сформовані вже після завершення досліджень ІТ у першій лінії; і ретроспективні окремих груп.

Ретроспективні дані щодо таргетної терапії після ІТ дають усереднену частоту об'єктивної відповіді 23,8% і медіану ВБП 8,45 міс. (2,8-13,2). Зокрема, кабозантиніб порівнювали з іншими TKI (n = 247), де перевагу показав кабозантиніб – частота відповіді 54% проти 38% за медіани часу до припинення лікування 6,2 проти 3,1 міс. (Marteau F., 2021). Результати інших ретроспективних серій

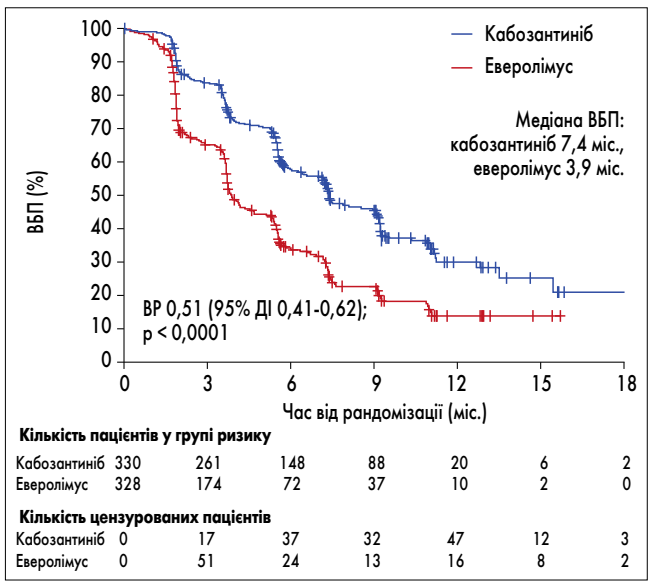


Рис. 2. Виживаність без прогресування у дослідженні METEOR: кабозантиніб проти еверолімусу в другій лінії терапії мНКР після TKI (Choueiri T.K., 2016).

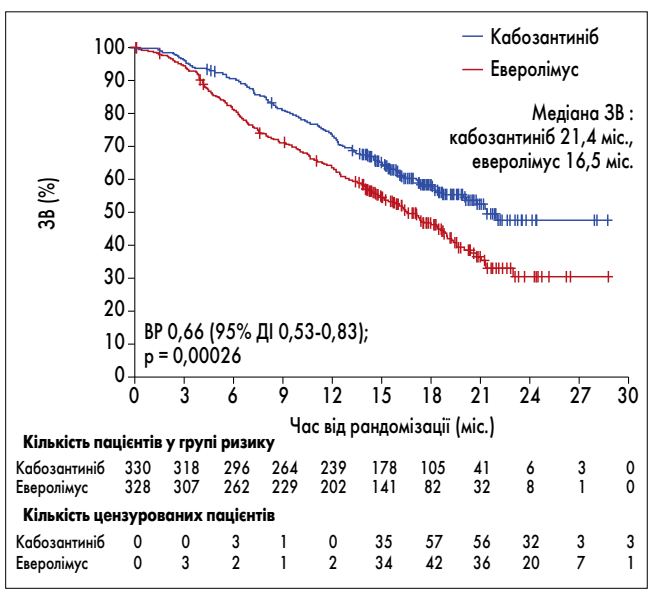


Рис. 3. Загальна виживаність у дослідженні METEOR: кабозантиніб проти еверолімусу в другій лінії терапії мНКР після TKI (Choueiri T.K., 2016).

також підтверджують ефективність TKI після ІТ: у дослідженні Cao X. та співавт. (n = 258) медіана ВБП для пазопанібу становила 13,5 міс., а в аналізі Graham J. та співавт. (n = 314) частота об'єктивної відповіді була вищою для TKI порівняно з інгібіторами mTOR (30% проти 3,6%).

Проспективні дані досліджень II фази, спланованих саме для умов після ІТ, підтверджують активність таргетних препаратів. У дослідженні CaboPoint застосування кабозантинібу в другій лінії після комбінації інгібіторів контрольних точок імунної відповіді (CPI) забезпечило ORR 40,5% у пацієнтів після nivolumab + ipilimumab і 27,5% після CPI + VEGF-TKI (Albiges L., 2024) і BREAKPOINT (частота відповіді 37,9%, медіана ВБП 8,3 міс.; Procopio G., 2022). Акситиніб у дослідженні II фази досяг частоти відповіді 45% за медіани ВБП 8,8 міс. (Ornstein M.C., 2019), сунітиніб у дослідженні IMMUNOSUN – 19% за 5,6 міс. (Grande E., 2022), тивозаніб за пост-хок аналізом TIVO-3 – медіани ВБП 7,3 міс. (Rini B.I., 2020).

Спроби посилити таргетну терапію повторним призначенням імунних препаратів не виправдалися. У дослідженні TiNivo-2 III фази додавання ніволумабу до тивозанібу переваги не дало: медіана ВБП 5,7 проти 7,4 міс. на монотерапії тивозанібом (ВР 1,10; 95% ДІ 0,84-1,43; p = 0,49) (Choueiri T.K., 2023). Це підтверджують і результати дослідження CONTACT-03 III фази для комбінації атезолізумабу з кабозантинібом проти кабозантинібу: медіана ВБП 10,6 проти 10,8 міс. (ВР 1,10; 95% ДІ 0,83-1,28; p = 0,78) за підвищеної токсичності (Pal S.K., 2023). Автори наголошують, що повторне застосування інгібіторів контрольних точок поза клінічними дослідженнями недоцільне. Метааналіз рятувальної терапії ніволумабом з іпілімумабом після інгібіторів імунних контрольних точок (анти-PD-1/PD-L1) підтвердив низьку активність – частота відповіді 23,7%, медіана ВБП 6,13 міс. (Yang Y., 2022).

Доказову базу для подальших ліній після вичерпання ІТ і TKI забезпечило дослідження белзутифану проти еверолімусу (Choueiri T.K., 2024). Понад 40% залучених пацієнтів мали дві попередні лінії, близько 45% – три. Белзутифан, інгібітор фактора, індукованого гіпоксією 2α (HIF-2α), покращив ВБП: показник на 18-й місяць становив 24,0% проти 8,3% (двобічне p = 0,002) (Choueiri T.K., 2024). За показником ЗВ переваги не було: 18-місячна виживаність 50,6% проти 55,2% (Choueiri T.K., 2024). Частота об'єктивної відповіді – 22,7% проти 3,5%. Профіль побічних реакцій 3-5 ступеня був зіставним – 61,8% проти 62,5% (Choueiri T.K., 2024).

Очікують на результати досліджень III фази MK-6482-011 (белзутифан із ленватинібом проти кабозантинібу після анти-PD-1/PD-L1, n = 708) і MK-6482-005 (белзутифан проти еверолімусу, n = 736), завдяки яким можна уточнити місце HIF-2α-інгібіторів у послідовності лікування.

Отже, доказова база другої лінії терапії мНКР лишається асиметричною. Після TKI клініцист спирається на результати рандомізованих досліджень III фази, тоді як після ІТ вибір значною мірою емпіричний. Основними препаратами другої лінії після TKI є кабозантиніб, ніволумаб і акситиніб, після ІТ – кабозантиніб і ті TKI, що не застосовувалися раніше. Водночас кабозантиніб – єдиний препарат, що зберігає доказову базу в обох сценаріях: після TKI його ефективність підтверджена рандомізованим дослідженням III фази METEOR, а після ІТ він має найповнішу доказову базу серед доступних опцій. Белзутифан наразі є безальтернативною опцією подальших ліній. Повторне призначення інгібіторів контрольних точок поза дослідженнями себе не виправдовує. Покращення результатів лікування потребує вивчення нових молекул, персоніфікованого підбору за біологією пухлини і групами ризику, а також раціональних комбінацій і послідовностей застосування препаратів.

Підготував ***Максим Голуб***

Психосоціальна підтримка дітей з онкологічними захворюваннями: чому важливо враховувати вікові особливості

Сучасні досягнення в лікуванні онкологічних захворювань у дітей кардинально змінили прогноз для маленьких пацієнтів – показники виживаності зросли до безпрецедентного рівня. Однак водночас постало нове завдання, як забезпечити не лише фізичне виживання, а й повноцінний психосоціальний розвиток дітей після завершення лікування. Когнітивні порушення, емоційні труднощі та проблеми соціальної реінтеграції турбують значну частину юних пацієнтів, впливаючи на їхнє навчання, стосунки з однолітками і загальну якість життя. Саме тому питання ефективної психосоціальної підтримки, адаптованої до вікових особливостей дитини, набуває особливої актуальності. Нещодавній систематичний огляд, опублікований у журналі Children (Christou A.I., Kalfadeli G., Bacopoulou F., 2026), пропонує комплексний розвитковий підхід до цієї проблеми, що ґрунтується на узагальнених даних про ефективність різних психосоціальних інтервенцій залежно від стадії розвитку дитини.

Останні десятиліття ознаменувалися справжніми досягненнями у лікуванні онкологічних захворювань у дітей. Показники виживаності зросли настільки суттєво, що дитячий рак фактично перетворився на хронічне захворювання з довготривалими наслідками для розвитку. Однак ці обнадійливі цифри приховують складнішу реальність: виживання не завжди означає повне одужання.

Чимало дітей та підлітків після завершення лікування і далі відчувають труднощі в когнітивному функціонуванні, емоційній регуляції та соціальній адаптації. Ці проблеми можуть порушувати навчальну діяльність, повсякденне функціонування і загальну якість життя, нерідко протягом тривалого часу. Саме тому систематичний моніторинг і постійна психосоціальна підтримка набувають особливого значення.

Серед віддалених наслідків лікування когнітивні порушення посідають одне з перших місць, особливо у дітей, які зазнали нейротоксичного впливу. Йдеться про дефіцит уваги, робочої пам'яті, швидкості оброблення інформації та виконавчих функцій. Паралельно виникають і емоційні труднощі: діти змушені долати страх і дистрес ще під час діагностики і лікування, а симптоми тривожності та депресії можуть турбувати і в період ремісії, коли постійно дошкуляє занепокоєння щодо можливого рецидиву.

Не менш складним випробуванням стає соціальна реінтеграція. Після тривалих періодів госпіталізації багато дітей стикаються з ізоляцією і труднощами у поновленні дружніх стосунків. Усі ці порушення – когнітивні, емоційні, соціальні – не існують ізольовано, а взаємодіють між собою, впливаючи на траєкторію розвитку дитини. Водночас характер і вираженість труднощів суттєво залежать від віку. Діти дошкільного віку покладаються переважно на гру і спільну з батьками регуляцію, тоді як школярі стикаються з проблемами академічної реінтеграції та чимраз складнішими когнітивними вимогами.

Особливої уваги потребують підлітки. Їм доводиться одночасно вирішувати питання формування ідентичності, автономії та планування майбутнього й долати наслідки онкологічного захворювання. Внаслідок такого подвійного навантаження адаптація психосоціальної підтримки до розвиткових потреб кожної вікової групи не просто бажана, а критично важлива.

Варто також зауважити, що сімейна згуртованість, психічне здоров'я батьків і шкільне середовище відіграють вагому роль у формуванні резильєнтності дитини.

Що ж показує систематичний аналіз наукової літератури щодо ефективності різних підходів? Когнітивні інтервенції демонструють стабільне, хоча й помірне покращення виконавчих функцій – робочої пам'яті, когнітивного контролю та інгібіції. Водночас виявилося, що без регулярної практики здобутки поступово втрачаються: у частині досліджень покращення знижувалися вже через 3-6 місяців. Цікаво, що діти, які завершили лікування у молодшому віці, демонстрували кращі результати – дослідники пояснюють це підвищеною нейропластичністю.

Важливим виявився і фактор тривалості програм: ті, що застосовувалися понад шість тижнів, забезпечували стійкіші покращення. Ще один принциповий момент – перенесення набутих навичок у реальне життя. Інтервенції, які поєднували когнітивний тренінг зі шкільним супроводом, допомагали дітям покращити функціональні навички. Натомість програми, що залишалися суто лабораторними, давали ефект лише на тестах, без генералізації на повсякденну поведінку.

Психосоціальні інтервенції діють дещо інакше – їхній вплив виявляється передусім у сфері емоційної регуляції та соціальної взаємодії. Програми, які поєднували навчання стратегіям подолання стресу з розвитком соціальних навичок, демонстрували помірну або високу ефективність, особливо у дітей шкільного віку. Групова підтримка сприяла зменшенню ізоляції та покращенню почуття приналежності. У наймолодших пацієнтів – дітей віком 3-6 років – ігрові терапевтичні інтервенції значно знижували рівень тривожності та частоту спалахів гніву, причому найбільший ефект досягався за умови активної участі батьків.

А от результати програм підтримки однолітків для підлітків виявилися неоднозначними. Завдяки забезпеченню послідовної участі та структурованих зустрічей досягалося покращення почуття згуртованості. Програми ж із низькою залученістю не призводили до значущих змін. Ця закономірність підтверджує загальний принцип: ефективність інтервенцій тісно пов'язана зі стадією розвитку. Для немовлят і дітей раннього віку (тоддлерів) насамперед важливі безпечні стосунки із батьками, у ранньому дитинстві – соціальні навички й емоційна саморегуляція, у молодшому шкільному віці – саморегуляція і розв'язання проблем, а в підлітковому – незалежність і управління стресом (рис.).



Рисунок. Стратегії зміцнення резильєнтності у дітей і підлітків

Окремо варто розглянути комбіновані інтервенції, які об'єднують когнітивний і психосоціальний компоненти. Дослідження послідовно демонструють, що такі програми дають стабільніші результати порівняно з одновимірними підходами. І це логічно: зміцнення виконавчих функцій дає змогу дітям ефективніше застосовувати стратегії подолання стресу, а психосоціальні інтервенції, зі свого боку, покращують саморегуляцію і підвищують самооцінку. Виникає своєрідний позитивний цикл, у якому когнітивні навички полегшують впровадження психосоціальних стратегій, а покращене емоційне благополуччя сприяє кращій соціальній адаптації. Крім того, виявилося, що інтервенції, розпочаті протягом 12-24 місяців після закінчення лікування, мали сильніший ефект, а активне залучення сім'ї асоціювалося з тривалішими здобутками.

Утім, попри обнадійливі результати, наявна доказова база має суттєві обмеження. Багато досліджень ґрунтуються на малих вибірках, що знижує статистичну переконливість висновків.

Існує значна гетерогенність щодо типу раку, інтенсивності лікування, віку на момент діагностики. Більшість інтервенцій оцінюють одразу після завершення, без довготривалого спостереження, яке могло б виявити стійкість ефектів або появу нових труднощів згодом. До того ж оцінювання ефективності часто спирається на лабораторні тести чи опитувальники, а не на показники реального повсякденного функціонування.

З практичного погляду результати огляду засвідчують важливість узгодження психосоціальних інтервенцій зі стадією розвитку дитини. Клініцистам варто обирати відповідні до віку програми, які інтегрують когнітивні, емоційні та соціальні цілі, активно залучати сім'ї та надавати підтримку після завершення гострої фази лікування. Не менш важливим є постійний моніторинг психосоціального функціонування протягом ремісії, адже труднощі можуть виникати або посилюватися з часом.

Отже, можна стверджувати, що розроблення психосоціальних інтервенцій у дитячій онкології має спиратися на чітке розвиткове обґрунтування. Діти і підлітки, які перенесли рак, стикаються з когнітивними, емоційними і соціальними проблемами, що суттєво різняться залежно від віку. Інтервенції, адаптовані до цих потреб, виявляються ефективнішими у сприянні адаптивному функціонуванню і довготривалій резильєнтності.

Отже, майбутні дослідження мають застосовувати ретельніший дизайн і систематично вивчати культурні та контекстуальні чинники, що впливають на результати. Інтеграція розвиткової перспективи у психосоціальну допомогу – це не додаткова опція, а фундаментальна умова підтримки благополуччя дітей і підлітків, які перенесли онкологічне захворювання.

За матеріалами: Christou A.I., Kalfadeli G., Bacopoulou F. Developmental Foundations of Psychosocial Interventions in Pediatric Oncology: A Lifespan Framework for Resilience. Children. 2026;13:198. doi: 10.3390/children13020198

Підготував ***Максим Голуб***

Втрачають кінцівки не лише на війні: історії повернення 11-річної Віри і 16-річного Богдана до активного життя з протезуванням

Коли ми говоримо про людей з ампутаціями в Україні, а це, за наявними даними НСЗУ, понад 95 тисяч станом на початок 2025 р., на думку відразу спадає війна. Безперечно, російська збройна агресія – головний фактор, через який наші військові та цивільні сьогодні втрачають кінцівки. Втім, онкологічні захворювання, рідкісні діагнози, ускладнення після операцій і нещасні випадки також стають причиною ампутацій серед дорослих і дітей.



Ще нещодавно Віра каталася на велосипеді, захоплювалася бальними танцями і спортом, а вже сьогодні мусить знову вчитися ходити. Богдан любив важку атлетику, проте плани на майбутнє перекреслила хвороба. Обоє сьогодні борються з онкологічним захворюванням, через яке втратили кінцівки, і паралельно проходять протезування й адаптацію в «Medical Center Orthotics & Prosthetics (MCOP) Україна». Адже діти понад усе на світі хочуть бути знову активними і незалежними.

Не почуватися інакшою: історія Віри

До одинадцяти років Віра була цілком здоровою, активною дитиною, доки у неї не почало боліти коліно. Обстеження виявило остеосаркому – злоякісну пухлину кістки. Хворобу діагностували на стадії, коли вже не вдалося зберегти кінцівку.

Віра пройшла хіміотерапію, потім їй зробили високу ампутацію. Перші місяці після операції були непростими. Дівчинка пересувалася на кріслі колісному, а вдома – на милицях. Найважче було витримувати фантомні болі, від яких не рятували ані спеціальні вправи, ані інші методи, до яких вдавалася родина.

Але понад усе дівчинка хотіла знову ходити. Ампутація із вичленуванням у кульшовому суглобі, яку їй зробили, є одним із найскладніших випадків для протезування. Тому до першого навчального протеза їй було важко звикати.

«Через високу ампутацію протез постійно завдавав їй дискомфорту, і, щоб його відкорегувати, нам доводилося їздити з Полтавщини до Харкова по п'ять годин в один бік», – згадує пані Олена, мама Віри.

Згодом у «МСОР Україна» Віра отримала сучасний протез з електронним коліном. Для дівчинки це означало не просто можливість рухатися зручніше. Завдяки новому коліну вона може безпечніше спускатися сходами і похилими поверхнями, а отже, бути самостійнішою.

Із новим протезом Віра може гуляти, їздити на велосипеді та самокаті. Незабаром планує повернутися до школи.





«Коли донька хоче щось спробувати, ми пробуємо. Вона хоче їздити на велосипеді – окей. Хоче на самокаті – будемо пробувати. Для мене найважливіше, щоб вона не відчувала себе обмеженою і могла робити те, що хоче», – вважає пані Олена.



Попри хіміотерапію опановує протез: історія Богдана

Богдан завжди любив силові види спорту, однак у вересні 2020 р., ще підлітком, йому почав дошкуляти біль у нозі під час присідань із вагою, він не міг повністю стати на п'ятку. Спершу це пояснювали травмою, та й лікарі не виявили жодних проблем – ні фізичних, ні з нервовою системою.

Діагностичний шлях виявився довгим. У 2023 р. Богдану поставили діагноз «міопатія». Його стан поступово погіршувався, дедалі частіше підвищувалася температура, турбувала слабкість. Лише через півтора року на рентгені виявили незрозуміле утворення у правій гомілковій кістці. Лікарі встановили аневризмальну кісту, через яку в жовтні 2025 р. хлопцеві довелося ампутувати ногу нижче коліна.

А вже у грудні цього ж року лікарі під час додаткового обстеження виявили пухлину – знадобилася друга ампутація, цього разу вище коліна.

З того часу Богдан отримує онкологічну терапію, і це значно ускладнює його реабілітацію.

«Випадок Богдана набагато складніший, ніж здається на перший погляд, – розповідає фізичний терапевт «МСОР Україна» Вероніка Кравченко. – *Після препаратів, які він отримує в межах терапії, у нього збільшується набряк і погіршується самопочуття. Часом Богдан почувається добре, має стабільні об'єми, щоб протез сидів фізіологічно правильно. Але таких днів не завжди достатньо, щоб досягти швидкого прогресу за три місяці на протезі»*.

Втім, хлопець докладає всю силу волі, щоб не переривати тренування з фізичним терапевтом. Спершу пробував ходити в паралельних брусах. Йому допомагали фізичні терапевти і новий знайомий Артем із подібною ампутацією. Тоді він добре опанував техніку викидання коліна, що є запорукою правильної та безпечної ходи на протезі.

Далі вчився ходити на милицях поза брусом, сідати і вставати, підійматися і спускатися похилою поверхнею, безпечно падати.

Коли Богдан опанував техніку ходіння на протезі за допомогою милиць, йому дозволили забрати протез додому. На наступне заняття він приїхав уже з двома милицями – на одну спирався, іншу тримав напоготові.

Сьогодні він ходить без допоміжних засобів і за доброго самопочуття долає до 5 км. У вільний час в'яже з паракорду і любить майструвати.

Те, про що юнак мріяв всі ці роки лікування, здійснилося. Він знову гуляє, зустрічається з друзями, а якось навіть забрав на пошті посилку вагою 14 кг, чим неабияк здивував батьків. Зараз Богдан



завершує курс занять із фізичним терапевтом і готується до отримання постійного карбонового куксоприймача.

Директор «МСОР Україна» Андрій Петрук наголошує, що для команди центру принципово важливо приймати пацієнтів незалежно від причини ампутації.

«Ми звикли, що про протезування говорять переважно в контексті війни, і це справедливо – саме ветерани сьогодні становлять більшість наших пацієнтів. Але протезування дітей, як Віри та Богдана, – це окрема, дуже важлива частина нашої роботи. З дорослим пацієнтом ми плануємо на роки вперед, а з дитиною – на десятиліття: вона ще ростиме, і протез доведеться не раз змінювати і підлаштовувати. Тому найважливіше для нас – щоб попри все вона була активною і мала щасливе дитинство», – зазначає Андрій Петрук.

Про «МСОР Україна»

Цей міжнародний центр понад 20 років забезпечує високотехнологічне протезування і відновлення для людей з ампутаціями будь-якої складності. Понад 17 років МСОР був офіційним партнером Міністерства оборони США в протезуванні американських військових, які брали участь у війнах в Афганістані та Іраку.

З березня 2025 р. він працює в Україні, у Києві.

Завдяки сучасному протезуванню і програмам адаптації від МСОР понад 120 українських ветеранів вже змогли повернутися до звичного життя, хобі, знайти роботу і створити сім'ю. Більше про протезування і програми відновлення у «МСОР Україна» можна довідатися на сайті центру *https://mcop.com.ua/en*.

Протезування пацієнтів відбувається за фінансової підтримки міжнародного благодійного фонду Future for Ukraine.

Зміна парадигми лікування раку грудної залози

У Львові 11-12 вересня відбувся форум «Сучасна онкологія – 2026: інновації, персоналізація та мультидисциплінарний підхід до лікування раку». Однією з центральних тем заходу був рак грудної залози (РГЗ), персоналізація лікування якого дедалі більше ґрунтується на виявленні певних біомаркерів. Учасники конференції обговорили появу нової цільової категорії пацієнток із метастатичним процесом, а саме пацієнток із HER2-low статусом, та стратегій їх лікування. Окрему увагу приділили HER2-позитивному РГЗ і останнім змінам, які відбулися у підходах до (нео)ад'ювантного лікування, розглянувши дані досліджень DESTINY-Breast11 та -05. Також на конференції йшлося про роль спадкових генетичних мутацій у розвитку РГЗ, а саме гермінальної *BRCAm1/2*, і послідовність призначення олапарибу та інгібіторів CDK4/6 при HR-позитивному, HER2- негативному ранньому РГЗ.



Доповідь «HER2-low РГЗ: як нові мішені змінюють парадигму лікування метастатичного раку» представив **Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології і медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Короля Данила, хіміотерапевт, лікар-онколог Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.**

Ще кілька років тому поділ РГЗ за статусом HER2 обмежувався лише двома групами. Таргетна терапія, передусім трастузумаб, доступна в Україні понад десятиліття, проте її отримували лише пацієнтки з ІГХ 3+ або з ІГХ 2+ і позитивним результатом гібридизації *in situ* (ISH). Пухлини з ІГХ 1+ чи 2+/ISH– раніше зараховували до категорії HER2-негативні. Якщо до того ж були відсутні рецептори естрогену і прогестерону, хвору вважали тричі негативною. Поява нових лікарських засобів ADC (кон'югати антитіло-ліки) дала змогу розширити терапевтичний діапазон для подібних пацієнток.

З допомогою сучасного алгоритму тестування виокремлюють пухлини з низьким рівнем експресії HER2 (HER2-low, ІГХ 1+ або 2+/ISH-), на які припадає близько половини випадків метастатичного РГЗ (мРГЗ). Окремо виділяють ультранизький рівень (HER2-ultralow), коли неповне слабке забарвлення мембрани спостерігають не більше ніж у 10% пухлинних клітин. Таких пацієнток близько 25%. HER2-негативні пухлини без забарвлення мембрани становлять лише 10%, HER2-позитивні – 15%. До потенційних кандидаток на лікування трастузумабом дерукстеканом належать близько трьох чвертей пацієнток із мРГЗ.

Механізм T-DXd і його місце в міжнародних настановах

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd; Енхерту) належить до кон'югатів антитіло – лікарський засіб (antibody-drug conjugate, ADC). Трастузумаб у його складі з'єднаний із потужним цитостатиком через лінкер, який достатньо стабільний у кровотоці, але розщеплюється в пухлинній клітині. Завдяки цьому цитостатик потрапляє не лише у клітини з великою кількістю рецепторів HER2, а й у пухлини з низькою й ультранизькою експресією.

У настановах Європейського товариства медичної онкології (ESMO) T-DXd рекомендовано пацієнткам із HER2-low мРГЗ після однієї лінії хіміотерапії (ХТ, рівень доказовості ІА; ESMO-MCBS v2.0-4 бали). Препарат вводять у дозі 5,4 мг/кг внутрішньовенно кожен 21-й день. У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) версії 6.2026 його зараховано до переважних варіантів системної терапії категорії 1 для HR-позитивного HER2-low мРГЗ після попередньої ХТ в умовах нерезектабельного рецидиву або метастатичного захворювання.

Доказова база DESTINY-Breast04

Рандомізоване відкрите дослідження III фази охопило 557 пацієнтів із HER2-low мРГЗ. У співвідношенні 2:1 вони отримували T-DXd 5,4 мг/кг кожні три тижні (n = 373) або монохіміотерапію на вибір лікаря (n = 184). ХТ складалася із капецитабіну, ерибуліну, гемцитабіну, паклітакселу або наб-паклітакселу. Усі пацієнтки раніше отримали одну-дві лінії ХТ в умовах метастатичного процесу, а у разі HR-позитивних пухлин – ще й щонайменше одну лінію ендокринної терапії. До дослідження допускали хворих зі стабільними пролікованими метастазами в головний мозок. Пацієнтів з інтерстиціальним захворюванням легень (ІЗЛ) в анамнезі, яке потребувало глюкокортикоїдів, не залучали. Середня кількість попередніх ліній системної терапії становила три, майже дві третини HR-позитивних пацієнток уже отримували інгібітори CDK4/6.

У HR-позитивній когорті, для якої визначали первинну кінцеву точку, медіана виживаності без прогресування (ВБП) майже подвоїлася: 10,1 проти 5,4 міс. (відношення ризиків (ВР) 0,51; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,40-0,64; p < 0,001). Медіана загальної виживаності (ЗВ) досягла 23,9 проти 17,6 міс. (ВР 0,69), тобто ризик смерті знизився на 31% (рисунок). У невеликій когорті HR-негативних пацієнток прогноз був гірший, проте і тут медіана ВБП, за даними дослідницького аналізу, зросла з 2,9 до 6,3 міс. (ВР 0,29), а ЗВ – із 8,3 до 17,1 міс. (ВР 0,58; 95% ДІ 0,32-1,08).

Очікували, що пухлини з ІГХ 2+ відповідатимуть краще, оскільки мають більше рецепторів на поверхні клітин. Проте ефект виявився однаковим: медіана ВБП становила 10,3 міс. при ІГХ 1+ і 10,1 міс. при 2+/ISH-. Кількість попередніх ліній ХТ і попереднє застосування інгібіторів CDK4/6 на перевагу T-DXd також не вплинули. Частота об'єктивної відповіді зросла приблизно втричі: 52,6 проти 16,3% у HR-позитивній когорті та 50,0 проти 16,7% у HR-негативній. Відповідь зберігалася довше – 10,7 проти 6,8 міс.

Ураження центральної нервової системи

ХТ практично не впливала на метастази в головний мозок. Серед пацієнток із безсимптомними метастазами, які отримували T-DXd, об'єктивну інтракраніальну відповідь зафіксовано в 25%, повну – у 16,7%. У групі ХТ обидва показники становили 0. На конференції Американського товариства клінічної онкології (ASCO) в 2026 р. ці дані підтвердили два метааналізи. У першому, що охопив 15 когорт, частота інтракраніальної відповіді при HER2-low становила 51% і статистично не відрізнялася від HER2-позитивних пацієнток. Відповідь досягала 61% у разі активних і стабільних метастазів і 53% у разі лептоменінгеального ураження. Другий метааналіз п'яти досліджень із HER2-low мРГЗ показав зведену частоту інтракраніальної відповіді 46%.

Безпека

Частину побічних реакцій зумовлює цитостатичний компонент, передусім це стосується пригнічення кістковомозкового кровотворення. Найнебезпечнішим ускладненням, хоч і нечастим, залишається ІЗЛ/пневмоніт. У дослідженні DESTINY-Breast04 його було зареєстровано у 12,1% пацієнток, здебільшого 1-2-го ступеня. Випадки 5-го ступеня становили 0,8%, медіана часу до виникнення – 5,5 міс. Будь-яку нез'ясовану задишку чи кашель у пацієнтки, яка отримує T-DXd, потрібно розцінювати як можливий початок пневмоніту.

Друга проблема – тривала нудота, через яку хворі нерідко відмовляються від лікування. Найчастіше вона виникає в першому циклі (63,3%), а до третього циклу її частота знижується до 17,3%. Протиблювотну профілактику, за чинним протоколом, призначають із першого введення. Пацієнтка, яка добре перенесла перший цикл, охочіше продовжує лікування.

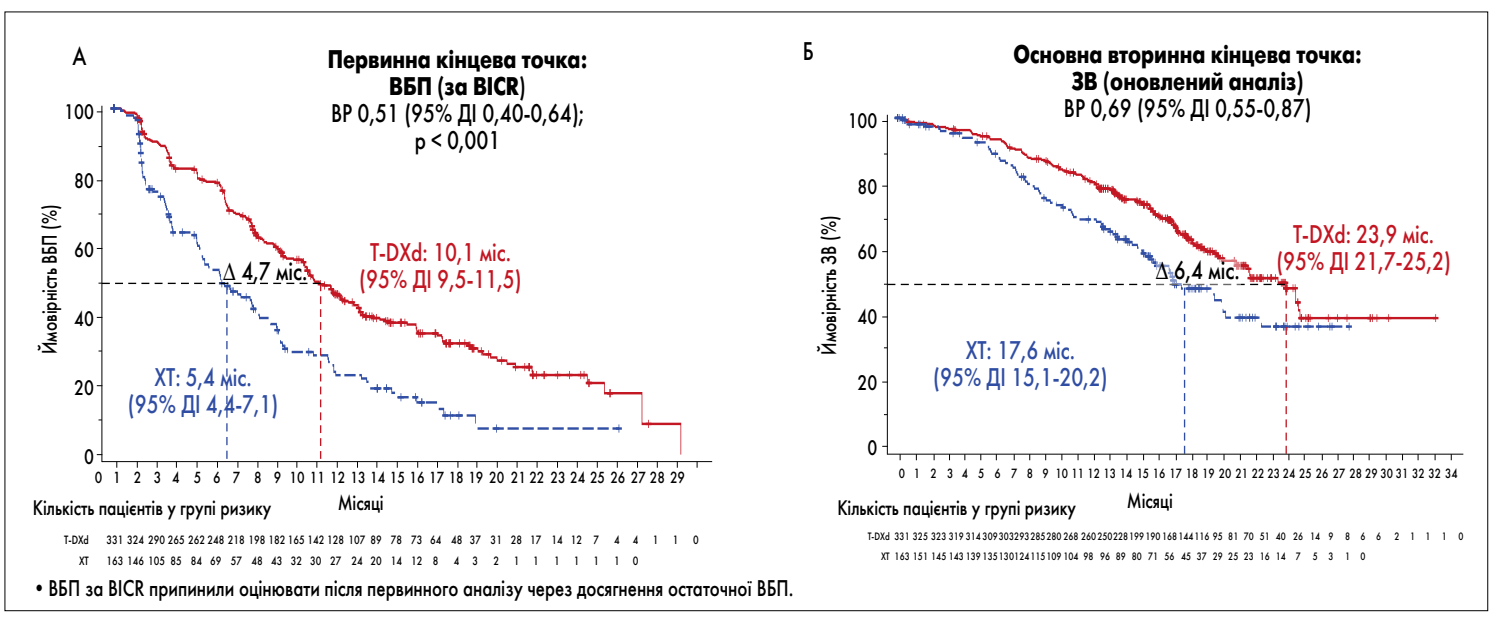
Щоб проілюструвати реалізацію даних досліджень у рутинній практиці і чому важливо своєчасно переглядати біомаркерний профіль пухлини, доповідач навів клінічний випадок. Пацієнтці з тривалим перебігом HR-позитивного HER2-негативного мРГЗ було проведено повторну біопсію пухлини, де було виявлено HER2-low статус. Завдяки цьому вдалося призначити терапію, яка забезпечила повну патологічну відповідь навіть після отримання декількох попередніх ліній лікування і появи метастазів у головному мозку.

Клінічний випадок 1

У 2019 р. 52-річній пацієнтці у постменопаузі виконали органозберігальну операцію у зв'язку з інвазивною карциномою pT2 pN2 M0 (стадія IIIA, G3): ER 80%, PgR 20%, HER2 0, Ki-67 40%, *BRCA* дикого типу. Вона отримала ад'ювантну ХТ, променеву терапію і тамоксифен. Через 36 міс. виникли метастази в легенях і печінці. Біопсії метастазу не виконали. Пацієнтка послідовно отримала чотири лінії ендокринної терапії та ХТ, тривалість відповіді на кожну не перевищувала 11 міс.

У 03.2025 на тлі подальшого прогресування виявили метастази в головний мозок, їх пролікували променевою терапією. Лише тоді виконали ребіопсію метастазу в печінці. Фенотип пухлини змінився: ER 0%, PgR 0%, HER2 1+, Ki-67 70%.

З 05.2025 пацієнтка отримує T-DXd (Енхерту). ПЕТ-КТ після п'яти введень засвідчила повну патологічну відповідь в усіх вогнищах. Пневмоніту й значущої нейтропенії не було. Нудота 2-го ступеня минула після додавання оланзапіну до стандартної схеми премедикації. Лікування триває.



• ВБП за BICR припинили оцінювати після первинного аналізу через досягнення остаточної ВБП.

Рисунок. ВБП (А) і ЗВ (Б) у HR-позитивній когорті пацієнток із HER2-low мРГЗ у дослідженні DESTINY-Breast04: T-DXd (n = 331) порівняно з хіміотерапією на вибір лікаря (n = 163)



Завідувачка відділення хіміотерапії комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» Іванна Романівна Дуда представила доповідь «HR+/HER2- РГЗ: персоналізовані рішення в реальній клінічній практиці».

Стандартними ІГХ-маркерами РГЗ є рецептори гормонів (HR), HER2, Ki-67, PD-L1; одним з основних біомаркерів спадкових мутацій є статус *BRCA1/2*. Серед носіїв гермінальних мутацій *BRCA* (*gBRCAm*) ~60% мають HR+/HER2- підтип, ~40% – тричі негативний РГЗ (ТНРГЗ). Частота

gBRCAm вища при ТНРГЗ (~18%), ніж при HR+/HER2- захворюванні (~6%), проте HR+/HER2- РГЗ трапляється приблизно у шість разів частіше. Кожна десята пацієнтка з HER2-негативним РГЗ є носієм спадкової мутації *BRCA*.

Кумулятивний ризик РГЗ до 80 років у носійок мутації *BRCA1* становить 72%, *BRCA2* – 69%; раку яєчників – 44 і 17% відповідно; контралатерального РГЗ через 20 років після первинного діагнозу – 40 і 26%. *BRCA*-асоційовані пухлини частіше мають 3-й ступінь злоякісності (89,6% при *BRCA1m* і 74,1% при *BRCA2m* проти 41,7% при спорадичному РГЗ) і високу експресію Ki-67 (95,6; 84 і 63,3% відповідно; $p < 0,001$). У носійок мутацій ризик раку яєчників до 40 разів вищий, а контралатерального РГЗ – до 3,5 раза; діагноз встановлюють у середньому на 20 років раніше, частіше трапляються метастази в центральну нервову систему як перший рецидив.

Кому показане генетичне тестування

Згідно з настановами NCCN, тестування на гермінальну мутацію *BRCA1/2* показане при РГЗ у віці ≤ 50 років, а в будь-якому віці – для вирішення питання про призначення інгібіторів PARP при мРГЗ і ад'ювантного олапарибу при HER2-негативному РГЗ високого ризику, при ТНРГЗ, множинному первинному чи лобулярному РГЗ з анамнезом дифузного раку шлунка, РГЗ у чоловіків, ашкеназів, а також у разі обтяженого сімейного анамнезу. У настанові ASCO і Товариства хірургів-онкологів (SSO) рекомендовано тестування всім пацієнтам віком ≤ 65 років з уперше діагностованим РГЗ I-III стадії або вперше виявленим метастатичним захворюванням; у старших вікових групах – за наявності додаткових показань.

Ад'ювантна терапія після неоад'ювантного лікування

Згідно з рекомендаціями NCCN (версія 6.2026), при HR+/HER2- РГЗ і повній патоморфологічній відповіді (pCR, ypT0N0) показана ад'ювантна ендокринна терапія (категорія 1) із можливим додаванням рибоциклібу. Якщо у пацієнта залишкова пухлина (ypT1-4N0 або ypN ≥ 1), до ендокринної терапії додають олапариб у разі патогенного варіанта g*BRCA1/2* (категорія 1) і розглядають абемациклібу або рибоциклібу.

При ТНРГЗ у разі досягнення pCR продовжують лікування пембролізумабом, якщо його призначали передопераційно. Поєднання пембролізумабу з олапарибом у носійок мутації з високим ризиком рекомендації допустиме, хоча даних клінічних досліджень щодо нього немає. В разі залишкової хвороби без мутації можливе призначення капецитабіну (6-8 циклів); за наявності мутації перевагу має олапариб упродовж одного року.

OlympiA – перше дослідження III фази із застосуванням інгібітора PARP при ранньому РГЗ: 1836 пацієнток із *gBRCA1/2m* і HER2-негативним РГЗ високого ризику довільно розподілили за групами, що отримували олапариб 300 мг двічі на добу або плацебо впродовж року. Олапариб знизив ризик інвазивного захворювання або смерті та ризик віддалених рецидивів. Через шість років ЗВ становила 87,5% проти 83,2% (ВР 0,72; 95% ДІ 0,56-0,93), тобто ризик смерті знизився на 28%.

Критерії дослідження і реальна популяція високого ризику після неоад'ювантної ХТ охопили пацієнток із ТНРГЗ без pCR і з HR+/HER2- РГЗ без pCR і сумою балів CPS+EG ≥ 3; після первинної операції – з ТНРГЗ у разі ураження пахвових лімфовузлів або пухлини > 2 см і з HR+/HER2- РГЗ у разі ≥ 4 уражених лімфовузлів. У популяційному реєстрі цим критеріям відповідали 14,2% пацієнток із локалізованим HER2-негативним РГЗ: 55,5% при ТНРГЗ і лише 9,1% при HR+/HER2- підтипі. Прогностичне значення цих критеріїв вагоме: 5-річна ЗВ у групі високого ризику становила 76,7% проти 94,1%, 10-річна – 55,4% проти 84,1%.

Визначення високого ризику в дослідженні monarchE ширше: ≥ 4 уражених лімфовузлів або 1-3 лімфовузли в поєднанні з пухлиною ≥ 5 см та/або 3-го ступеня злоякісності. Згідно з настановою ASCO (версія 2026.1.0), суворе дотримання критеріїв дослідження OlympiA може не поширюватися на пацієнток із порівнянним ризиком рецидиву і передбачає індивідуальне оцінювання ризику, як для інгібіторів CDK4/6.

Послідовність: інгібітор PARP чи CDK4/6

У сучасних настановах пацієнткам, які потребують призначення обох препаратів, спочатку рекомендовано призначати олапариб, а потім інгібітор CDK4/6. Цей алгоритм у Канадському консенсусі запроваджено ще у 2025 р. з огляду на перевагу у виживаності в дослідженні OlympiA. Додатковий аргумент – знижена ефективність інгібіторів CDK4/6 при *gBRCAm* через первинну ендокринну резистентність, геномну нестабільність і високу частоту мутацій *TP53*. У метааналізі 14 досліджень (n = 16 884) при метастатичному HR+/HER2- РГЗ носійки *gBRCAm*, які отримували інгібітори CDK4/6 з ендокринною терапією, мали коротшу ВБП (ВР 1,68; 95% ДІ 1,37-2,05) і ЗВ (ВР 1,73; 95% ДІ 1,12-2,67).

Олапариб призначають протягом одного року після завершення хірургічного лікування, хіміє- і променевої терапії (одночасно з опроміненням не рекомендовано через токсичність), при HR+ пухлинах – разом з ендокринною терапією. Практичне значення цих положень доповідачка продемонструвала на прикладі молодої пацієнтки з *BRCA*-асоційованим HR+/HER2- РГЗ. У цьому випадку генетичне тестування, проведене на етапі встановлення діагнозу, визначило весь подальший план лікування: від вибору ад'ювантної терапії у разі залишкової хвороби до послідовності олапарибу та інгібітора CDK4/6.

Клінічний випадок 2

Пацієнтці 1993 р. н. діагностовано часточкову карциному правої грудної залози cT2N1M0 (стадія IIB): ER 100%, PR 90%, HER2-негативна, Ki-67 10%. Виявлено патогенний варіант g*BRCA2*. Після неоад'ювантної ХТ (АС → паклітаксел) виконано двобічну мастектомію з реконструкцією. Залишкова хвороба була значною: ypT2N3M0 (стадія IIIC), метастази у 20 із 25 лімфовузлів, HER2 1+. Після променевої терапії пацієнтка впродовж року отримувала олапариб разом з овариальною супресією і летрозолом. Лише раз олапариб призупиняли через нейтропенію. Далі пацієнтка отримала шість циклів рибоциклібу і продовжила ендокринну терапію. У липні 2026 р. ознак захворювання не було.



Віцепрезидент ГО «Асоціація мамологів України», завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Федорович Анікусько розглянув, як змінюється тактика лікування раннього HER2-позитивного РГЗ: критерії вибору (нео)ад'ювантного підходу, прогностичне значення pCR і нові дані досліджень DESTINY-Breast11 та DESTINY-Breast05.

За даними SEER, близько 64% випадків РГЗ діагностовано на локалізованій стадії, 28% – на регіонарній, 6% – за наявності віддалених метастазів; українські дані загалом підтверджують цей розподіл. HR-позитивний/HER2-негативний підтип становить 67-70%, HER2-позитивний – 15-20%, тричі негативний – 11-14%. HER2-позитивний статус, який раніше розглядали як ознаку агресивного перебігу, сьогодні визначає можливість таргетного лікування.

Згідно з настановами ESMO, при cT1 cN0 лікування починають з оперативного втручання: у разі pT1 pN0 достатньо 12 тижнів паклітакселу з трастузумабом, при ≥ pT2 або pN+ призначають 6-8 циклів ХТ із трастузумабом або подвійною блокадою. При ≥ cT2 або cN+ стандартом є неоад'ювантна ХТ із трастузумабом і пертузумабом. Подальша тактика залежить від відповіді: за умови отримання pCR завершують один рік анти-HER2-терапії (при початковому cN+ – подвійною блокадою), у разі залишкового інвазивного захворювання призначають трастузумаб емтанзин (T-DM1) до 14 циклів; якщо HR-позитивний статус – додають ендокринну терапію.

У настановах NCCN додатково рекомендовано неоад'ювантну терапію при неоперабельному РГЗ (запальний рак, фіксовані пахвові вузли cN2, cN3, cT4), великому розмірі пухлини відносно грудної залози чи органозберігальній операції, а також коли операцію доводиться відкласти; при cT1c cN0 її також можна розглянути. На практиці її іноді обирають для дуже молодих пацієнток із пухлиною понад 1,5 см. Неоад'ювантний етап дає змогу оцінити чутливість пухлини до обраної терапевтичної схеми.

pCR і залишкове пухлинне навантаження

Досягнення pCR асоціюється з вищою 5-річною ЗВ (95% проти 76% при залишковій хворобі), що дає змогу деескалувати післяопераційне лікування (трастузумаб ± пертузумаб замість T-DM1), уникнути мастектомії та замінити пахвову лімфодисекцію біопсією сторожового вузла.

За індексом залишкової пухлини (RCB) кількісно оцінюють залишкову інвазивну пухлину в залозі та пахвових вузлах. Порогові значення 1,36 і 3,28 розмежовують класи RCB-0 (pCR, ypT0/is ypN0), RCB-I (мінімальна), RCB-II (помірна) і RCB-III (значна залишкова хвороба). За змістом ця шкала є інвертованою оцінкою патоморфозу: патоморфоз IV ступеня відповідає RCB-0, I ступеня – RCB-III. За даними C. Yau і співавт. (2022), 10-річна ВБП у HR-позитивних/HER2-позитивних пацієнток становила 91% за RCB-0 і 45% за RCB-III (ВР 10,34), у HR-негативних/HER2-позитивних – 93 і 60% відповідно.

Big NeoSphere go DESTINY-Breast11

У рандомізованому дослідженні II фази NeoSphere (n = 417) частота pCR на доцетакселі з трастузумабом і пертузумабом (ТНР) становила 46% проти 29% на доцетакселі з трастузумабом ($p = 0,0141$); подвійна блокада без ХТ дала 17% pCR. У 2013 р. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) надало прискорене схвалення пертузумабу в неоад'ювантному режимі. Проте pCR досягають лише 39-66% пацієнток, у 34-61% зберігається резидуальна хвороба, особливо при cT3-T4 і ураженні лімфовузлів.

У відкритому рандомізованому дослідженні III фази DESTINY-Breast11 пацієнток із HER2-позитивним раннім РГЗ високого ризику (≥ cT3 N0-3, cT0-4 N1-3 або запальний рак) довільно розподілили на групи T-DXd → ТНР (по чотири цикли; n = 321), дозоущільненого доксорубіцину з циклофосфамідом (ddAC) → ТНР (n = 320) і монотерапії T-DXd (n = 286). Групу монотерапії закрили 13 березня 2024 р. за рекомендацією незалежного комітету моніторингу даних через нижчу частоту pCR і низьку ймовірність переваги над ddAC-ТНР. Первинна кінцева точка – pCR за незалежною сліпою оцінкою.

T-DXd-ТНР підвищив частоту pCR до 67,3% проти 56,3% на ddAC-ТНР (Δ11,2%; 95% ДІ 4,0-18,3; $p = 0,003$), при HR-позитивному статусі – 61,4 проти 52,3% (Δ9,1%), при HR-негативному – 83,1 проти 67,1% (Δ16,1%). Частка RCB-0 становила 68,8 проти 57,5%, RCB-II – 10,6 проти 18,8%; сумарний показник RCB-0/I – 81,3 проти 69,1% (Δ12,2%). Перевага зберігалася при II (Δ12,0%) і III стадії (Δ12,9%), при N0 (Δ12,2%) і N+ (Δ11,8%).

Побічні реакції ≥ 3 ступеня на T-DXd-ТНР виникали у 37,5 проти 55,8% пацієнток, серйозні – у 10,6 проти 20,2%, переривання лікування – у 37,8 проти 54,5%, дисфункція лівого шлуночка – в 1,3 проти 6,1%; частота ІЗЛ/пневмоніту була порівнянною (4,4 і 5,1%). У настановах NCCN версії 6.2026 пріоритетним неоад'ювантним режимом для пацієнток високого ризику визначено T-DXd із подальшим застосуванням ТНР.

Залишкова хвороба після неоад'ювантної терапії

Стандартом лікування для пацієнток із залишковою пухлиною, за настановами ESMO/NCCN, є T-DM1 на підставі дослідження KATHERINE (n = 1486), в якому його порівнювали з трастузумабом за первинною кінцевою точкою виживаності без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ). Для окремих HR-позитивних пацієнток високого ризику розглядають нератиніб, наразі недоступний в Україні. Трирічна ВБОІЗ після pCR становить близько 97%, при резидуальній хворобі – 77-88%; у неоперабельних пацієнток семирічна ВБОІЗ на T-DM1 – лише 67%.

У рандомізованому дослідженні III фази DESTINY-Breast05 (n≈1600) пацієнтки із залишковою хворобою і високим ризиком рецидиву (неоперабельний рак на момент діагнозу або ypN1-3 після неоад'ювантної терапії) отримували T-DXd 5,4 мг/кг або T-DM1 3,6 мг/кг кожні 3 тижні, 14 циклів. Трирічна ВБОІЗ становила 92,4% (95% ДІ 89,7-94,4) проти 83,7% (95% ДІ 80,2-86,7; Δ8,7%; ВР 0,47; 95% ДІ 0,34-0,66; $p < 0,0001$), тобто ризик інвазивного захворювання або смерті знизився на 53%. Частота побічних реакцій ≥ 3 ступеня була порівнянною (50,6 і 51,9%); ІЗЛ/пневмоніт частіше виникали на T-DXd (10,8 проти 2,5%), що потребує моніторингу. У настановах NCCN версії 6.2026 T-DXd (категорія 1) рекомендовано при залишковій хворобі та високому ризику рецидиву.

Отже, трастузумаб дерукстекан (T-DXd, Енхерту) сьогодні охоплює ширший континуум лікування метастатичного РГЗ і з HER2-позитивним, і з HER2-low статусом. При ранньому HER2-позитивному РГЗ високого ризику він підвищує частоту pCR порівняно з антрациклінвмісною схемою і знижує ризик рецидиву у разі залишкової хвороби порівняно з T-DM1. При метастатичному HER2-low РГЗ T-DXd подовжує виживаність і є ефективним при метастазах у головний мозок. Щоб ці терапевтичні можливості були реалізовані, важливо брати повторну біопсію метастатичного ураження і підвищувати точність визначення біомаркерів, а саме HER2/neu.

Підготував ***Максим Голуб***

ОНОВЛЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ, ІННОВАЦІЇ, ДОСЛІДЖЕННЯ В ОНКОЛОГІЇ

Американське онкологічне товариство оновило рекомендації зі скринінгу колоректального раку

Колоректальний рак (КРР) залишається однією із провідних причин онкологічної смертності у світі, а особливе занепокоєння останнім часом викликає зростання захворюваності серед людей молодшого віку. У США КРР став провідною причиною смерті від раку серед чоловіків молодших 50 років і другою серед жінок цієї вікової категорії. Американське онкологічне товариство (American Cancer Society – ACS) оновило рекомендації щодо скринінгу КРР, додавши нові молекулярні тести на основі аналізу калу й обмеживши роль популярних нині аналізів крові.

Ці зміни стали результатом систематичного аналізу ефективності сучасних методів скринінгу. Експертна група оцінювала не лише чутливість тестів до інвазивного раку, а і здатність виявляти передракові ураження, від чого значною мірою залежить профілактичний потенціал скринінгу. ACS підтвердило попередню рекомендацію починати скринінг осіб із середнім ризиком із 45-річного віку і продовжувати його до 75 років за умови очікуваної тривалості життя понад 10 років.

До переліку рекомендованих методів додано мультитаргетний РНК-тест калу (multitarget stool RNA test – mt-sRNA) і оновлений мультитаргетний ДНК-тест калу (mt-sDNA), що продемонстрували високу чутливість щодо виявлення КРР і помірну ефективність у діагностиці передракових аденом. Важливо, що йдеться про неінвазивний підхід із можливістю проведення тестів удома, що потенційно може підвищити прихильність пацієнтів до скринінгу.

Водночас значно стриманішою виявилася позиція експертів щодо аналізів крові на циркулюючу безклітинну ДНК. Попри високу популярність серед пацієнтів, ці методи сьогодні поступаються каловим тестам у виявленні ранніх стадій раку і передракових змін. Особливо низькою виявилася чутливість до аденом із високим ризиком малігнізації та I стадії КРР. Моделювання клінічних наслідків показало, що використання аналізів крові асоціюється із менш вираженим зниженням захворюваності та смертності порівняно з усталеними методами скринінгу.

Експерти ACS наголошують, що аналізи крові можуть використовуватися лише в пацієнтів, які відмовляються від колоноскопії або калових тестів. Водночас хворих слід поінформувати про нижчу діагностичну ефективність такого підходу і необхідність обов'язкової колоноскопії в разі позитивного результату. Аналогічна тактика рекомендована після будь-якого позитивного неінвазивного тесту, а колоноскопію бажано провести впродовж шести місяців.

Автори рекомендацій зазначають про проблему недостатнього охоплення скринінгом. Майже третина дорослого населення США не проходить обстеження відповідно до рекомендацій, а серед людей 45-49 років цей показник ще вищий. Саме тому слід зважати не лише на точність тесту, а й на готовність пацієнта його виконати. Отже, на думку експертів, найефективніший скринінговий тест – це той, який пацієнт реально проходить.

Джерело: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.70083

Клінічна й економічна ефективність раннього виявлення синдрому Лі – Фраумені

Синдром Лі – Фраумені (СЛФ) належить до найтяжчих спадкових синдромів, пов'язаних із високим ризиком розвитку злоякісних новоутворень. Причиною захворювання є патогенні варіанти гену *TP53*, який кодує білок, супресор пухлин, і відіграє ключову роль у контролі клітинного циклу. У носіїв таких мутацій значно підвищена ймовірність виникнення широкого спектра пухлин у дитячому і молодому віці, тобто раннє виявлення осіб групи ризику є вкрай важливим.

На щорічному конгресі Європейського товариства генетики людини (European Society of Human Genetics) представлено результати першого загальноєвропейського дослідження, присвяченого клінічній та економічній ефективності профілактичних програм у разі СЛФ. Робота виконана в межах проєкту PREVENTABLE, профінансованого програмою Horizon Europe.

Дослідники проаналізували ретроспективні дані 505 носіїв мутацій *TP53* і 361 родича без мутацій із семи європейських країн. Інформацію надали дев'ять експертних центрів Європейської референтної мережі GENTURIS, що спеціалізується на синдромах спадкової схильності до пухлин. Для оцінювання економічної ефективності використовували стандартизовані французькі тарифи медичної допомоги.

Автори зосередилися на порівнянні двох клінічних сценаріїв. До групи профілактичного спостереження увійшли 155 носіїв *TP53* без попереднього онкологічного діагнозу. Пацієнти проходили регулярний моніторинг, який складався із магнітно-резонансної томографії всього тіла, головного мозку, для дорослих жінок – молочних залоз, а також ультразвукового дослідження органів черевної порожнини і спеціалізованих клінічних оглядів.

Попри інтенсивний нагляд, у частини учасників протягом спостереження було виявлено злоякісні новоутворення, однак рання діагностика супроводжувалася кращими показниками виживаності. Середня вартість профілактичної стратегії становила орієнтовно 6 тис. євро на одного пацієнта.

Для порівняння проаналізовано 273 носіїв *TP53*, у яких генетичне тестування було проведено вже після встановлення онкологічного діагнозу. Частина пацієнтів мала локалізовані форми раку, тоді як більшість звернулася вже на пізніх стадіях захворювання. Середні витрати на лікування одного пацієнта перевищували 53 тис. євро, що майже вдев'ятеро більше, ніж витрати на профілактичне спостереження.

Експерти Європейської референтної мережі GENTURIS вже розробляють уніфіковані клінічні рекомендації щодо СЛФ та інших спадкових синдромів підвищеного онкологічного ризику. Основою цих підходів є виявлення осіб із сімейним анамнезом або раннім дебютом характерних пухлин і проведення генетичного тестування ще до появи клінічних симптомів. Отримані результати підтверджують, що персоналізовані програми скринінгу у разі СЛФ дають змогу не лише покращити прогноз пацієнтів, а й суттєво знизити економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

Джерело: https://www.news-medical.net/news/20260615/Prevention-proves-cheaper-than-treatment-for-Li-Fraumeni-syndrome.aspx

Гіпертермічна хіміотерапія як заміна радикальної цистектомії у разі резистентного раку сечового міхура

Рак сечового міхура залишається однією із найскладніших проблем сучасної урологічної онкології, особливо в пацієнтів із нем'язово-інвазивним раком високого ризику (non-muscle invasive bladder cancer – NMIBC), нечутливим до терапії БЦЖ. Для цієї категорії хворих стандартом лікування досі вважається радикальна цистектомія – ефективне, але травматичне втручання, яке суттєво впливає на якість життя. Саме тому поява органозберігальних підходів становить значний інтерес для клінічної практики.

На щорічному конгресі Американської урологічної асоціації (American Urological Association – AUA) компанія Combat Medical представила оновлені дані дослідження HIVEC-HEAT – багатоцентрового клінічного випробування III фази, завданням якого було оцінити ефективність гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії мітоміцином С у пацієнтів із БЦЖ-резистентним NMIBC високого ризику. До участі в дослідженні залучено 238 пацієнтів і 25 медичних центрів Великої Британії.

Технологія HIVEC базується на використанні системи рециркуляції сечового міхура Combat BRS (Bladder Recirculation System), яка забезпечує постійне введення підігрітого до 43 °C мітоміцину С безпосередньо в його порожнину. Пацієнти отримують 80 мг препарату протягом 60 хвилин із підтриманням стабільної концентрації 1 мг/мл. Загальна тривалість лікування становить 48 тижнів.

Провідна ідея методики полягає в поєднанні локальної хіміотерапії та контрольованої гіпертермії. Підвищення температури посилює проникнення препарату у тканини сечового міхура і підвищує чутливість пухлинних клітин до цитотоксичної дії мітоміцину. Водночас локальний характер лікування дає змогу уникати частини системної токсичності, характерної для багатьох онкологічних схем.

Попередні результати HIVEC уже продемонстрували багатонадійні показники ефективності. Згідно з раніше оприлюдненими даними, через рік після завершення лікування безрецидивна виживаність досягала 83%, а майже 80% пацієнтів вдавалося уникнути видалення сечового міхура протягом двох років спостереження. Крім цього, терапія продемонструвала кращу переносимість порівняно з іншими експериментальними підходами.

Для пацієнтів із БЦЖ-резистентним NMIBC питання збереження органа має не лише онкологічне, а й функціональне значення. Радикальна цистектомія супроводжується високим ризиком післяопераційних ускладнень, необхідністю формування уростоми або реконструкції сечових шляхів і суттєвим погіршенням якості життя. Поява ефективної локальної терапії, здатної забезпечити контроль захворювання без видалення міхура, може змінити сучасну терапевтичну стратегію.

Окрему увагу дослідники приділяють безпеці лікування і тривалому контролю пухлини. Саме результати III фази мають визначити, чи зможе HIVEC стати повноцінною альтернативою радикальній цистектомії для окремих категорій пацієнтів. Якщо отримані попередні дані підтвердяться у масштабному дослідженні, гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія може суттєво розширити можливості органозберігального лікування і змінити стандарти ведення БЦЖ-резистентного раку сечового міхура.

Джерело: https://combatcancer.com/combat-medicals-hivec-heat-for-patients-with-bcg-unresponsive-bladder-cancer-phase-3-trial

Щодо користі ранньої хіміотерапії у разі метастатичного раку простати

Метастатичний рак передміхурової залози залишається однією із провідних причин онкологічної смертності серед чоловіків попри суттєве розширення терапевтичних можливостей упродовж останнього десятиліття. Завдяки сучасним андрогенпериваційним схемам у поєднанні з інгібіторами андрогенових рецепторів досягнуто покращення виживаності, однак питання оптимальної інтенсифікації лікування на ранніх етапах хвороби досі нез'ясоване. Саме на це спрямоване нове міжнародне дослідження ASPIRE, на яке вже розпочато набір пацієнтів у США.

Дослідження III фази проводить Alliance for Clinical Trials in Oncology за підтримки Національного інституту раку США. Науковці планують залучити близько 1200 чоловіків із метастатичним раком простати, підтвердженим методами візуалізації. Порівнюватимуть дві терапевтичні стратегії: стандартна комбінація гормональної терапії з апалутамідом та інтенсивніша схема, де до лікування додаватимуть доцетаксел внутрішньовенно кожен 21-й день до шести курсів.

Головна ідея ASPIRE полягає в перевірці концепції ранньої терапевтичної інтенсифікації. Доцетаксел уже продемонстрував ефективність у разі гормоночутливого метастатичного раку простати, однак його оптимальне поєднання з новими андроген-рецепторними препаратами залишається предметом дискусії. Дослідники прагнуть з'ясувати, чи потрійна схема дасть змогу не лише подовжити загальну виживаність, а й відтермінувати прогресування захворювання без неприйнятного погіршення якості життя.

Особливу увагу в ASPIRE приділено молекулярному профілю пухлини. У межах дослідження проводитимуть генетичний аналіз мутацій *TP53, PTEN* і *RB1* – змін, які асоціюються з агресивнішим перебігом і резистентністю до стандартної гормональної терапії. Саме ця частина проєкту може мати найбільше практичне значення для майбутньої персоналізації лікування. Автори припускають, що пацієнти з несприятливими молекулярними характеристиками потенційно можуть отримувати найбільшу користь від раннього додавання хіміотерапії.

Автори дослідження оцінюють не лише загальну виживаність, а й показники безрецидивного перебігу, токсичності та якості життя. Для пацієнтів із метастатичним процесом це має принципове значення, оскільки агресивні схеми лікування нерідко супроводжуються периферичною нейропатією, мієлосупресією, астенією і підвищеним ризиком інфекційних ускладнень. Зважаючи на це, визначення груп, які справді отримують клінічну перевагу від інтенсифікації терапії, є критично важливим.

Ще однією особливістю ASPIRE стане тривалий період спостереження – до десяти років. Такий підхід дасть змогу отримати більш точні дані щодо віддалених результатів лікування, часу до розвитку кастраційної резистентності та впливу терапії на довгострокову функціональну активність пацієнтів. Якщо результати ASPIRE підтвердять переваги раннього додавання доцетакселу в певних молекулярних підгрупах, це може суттєво змінити підходи до першої лінії терапії метастатичного раку простати. Водночас результати допоможуть уникати надмірної токсичності в пацієнтів, для яких агресивне лікування не забезпечує додаткової користі.

Джерело: https://stemcell101.com/aspire-trial-explores-survival-benefits-of-adding-chemotherapy-to-standard-prostate-cancer-treatment/

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал



Лідери для паліативної допомоги: як спільні зусилля допомагають покращити життя людини під час хвороби

В українському суспільстві поняття «паліатив» часто асоціюють зі смертю або останніми днями життя. Щоб кожна людина під час хвороби отримувала якісну допомогу стільки, скільки цього потребуватиме, і могла завершити життя гідно, слід змінити перспективу сприйняття. Паліативна допомога насамперед стосується життя. Гідного, якісного і змістовного. Завдяки цій ідеї з'явилася навчальна програма Leaders for Palliative Care («Лідери для паліативної допомоги»): тридцять фахівців і управлінців із різних куточків України вирішили дослідити наявні проблеми паліативної допомоги в Україні та знайти ефективні рішення – людиноцентричні, якісні та сталі.

Сьогодні в Україні ми маємо справу з низкою завдань, які потребують ресурсів, нових підходів і найважливіше – людей, здатних запровадити ці зміни в закладах, громадах і на рівні країни. Щоб паліативна допомога стала ближчою до людини, недостатньо змінювати окремі практики – потрібні зміни всієї системи.

Які проблеми актуальні сьогодні?

- Межі паліативної допомоги досі нечіткі: медичні фахівці й суспільство загалом необізнані щодо розмежування паліативної допомоги і довготривалого чи будь-якого іншого догляду.
- Відсутнє системне бачення розвитку паліативної допомоги в Україні.
- Лікарі досі не позбулися страхів і міфів щодо призначення ефективного знеболення.
- Системі потрібні чіткі стандарти, клінічні настанови і маршрути пацієнта.
- Професійне вигоряння медиків потребує системної психологічної підтримки.

Розуміння ролі та організації паліативної допомоги окреслив **начальник відділу розвитку медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України Андрій Гаврилюк:** «Паліативна допомога стосується не смерті, а найвищої якості життя до самого кінця. Коли хворобу не можна вилікувати радикально, завдання медика змінюється: ми лікуємо людину – контролюємо біль, усуваємо страх, надаємо змогу жити гідно. І це допомагає: пацієнти з контрольованими симптомами живуть якісніше і на 20-25% довше. Але для цього потрібна система – безшовна співпраця між лікарем-куратором / сімейним лікарем і мультидисциплінарною командою, яка надає спеціалізовану паліативну допомогу в комплексі з основним лікуванням, а не замість нього».

Голова Національної служби здоров'я України Наталія Гусак наголошує на фінансуванні і розвитку Програми медичних гарантій: «Сектор паліативної допомоги в Україні став видимим і системно фінансованим саме з появою Програми медичних гарантій. Щомісяця НСЗУ спрямовує близько 300 млн гривень на підтримку стаціонарних і мобільних служб. Фінансові ресурси й електронні дані в системі є. Тепер наше спільне завдання з надавачами полягає у тому, щоб кожна гривня перетворювалася на своєчасну, якісну і безоплатну допомогу там, де вона найбільше необхідна».





«Потреба в паліативній допомозі була критичною і до повномасштабної війни, а сьогодні вона зросла. За кожним пацієнтом – чи це людина з онкологією, чи з тяжкими наслідками поранень – стоїть сім'я, яка боїться і часом не знає, куди звернутися. Ми маємо створити цілісну екосистему, де медицина, соціальна і психологічна підтримка не існують окремо, змушуючи родину самотужки долати всі проблеми, а співдіють», – зазначає **координатор проєктів у сфері охорони здоров'я Посольства Швейцарії в Україні Петро Ільків.**

До програми «Лідери для паліативної допомоги» долучилися керівники й медичні директори лікарень, завідувачі та лікарі стаціонарних і мобільних паліативних служб, медичні сестри й керівники паліативних програм. Упродовж навчання вони обмінюватимуться досвідом, розвиватимуть лідерські навички й опановуватимуть практичні інструменти для змін – від покращення роботи окремого закладу чи громади до розвитку паліативної допомоги на національному рівні.

«Людей, які потребують паліативної допомоги, дуже багато, і нам критично бракує системних фахівців у цій сфері. Саме тому для проєкту «Діємо для здоров'я» важливо підтримувати такі програми, завдяки яким формується спільнота лідерів, здатних системно розвивати



паліативну допомогу в Україні. Справжній лідер – це людина, що веде за собою в період невизначеності, дивиться за горизонт і об'єднує інших навколо спільної справи», – наголошує **менеджер українсько-швейцарського проєкту «Діємо для здоров'я» Владислав Збанацький.**

Упродовж наступних трьох модулів учасники програми «Лідери для паліативної допомоги» розвиватимуть лідерські, управлінські та комунікаційні компетенції, шукатимуть рішення системних проблем, залучатимуть головних стейкхолдерів і підвищуватимуть обізнаність про паліативну допомогу в Україні.

Паліативна допомога розпочинається з моменту встановлення тяжкого діагнозу і може тривати роками. Кожна людина та її рідні, які опинилися в такій ситуації, заслуговують на окрему увагу і підхід.



Хоча паліативна допомога не може бути однаковою для всіх, її основою завжди є повага до гідності і якість життя не тільки людини із тяжким діагнозом, а й тих, хто поруч із нею.

Програму Leaders for Palliative Care реалізує агенція One Health у партнерстві з Міністерством охорони здоров'я України і Національною службою здоров'я України в межах ініціативи «Всетурбота» українсько-швейцарського проєкту «Діємо для здоров'я» за фінансової підтримки Посольства Швейцарії в Україні у партнерстві з організацією Hospices of Hope і благодійним фондом «СВОЇ».

Карфілзоміб і серцево-судинна безпека при лікуванні множинної мієломи

Карфілзоміб суттєво подовжує виживаність без прогресування (ВБП) й загальну виживаність (ЗВ) при множинній мієломі, а побоювання щодо безпеки серцево-судинної системи у разі його застосування не мають обмежувати доступ пацієнтів до ефективної терапії. Згідно з реальними даними багатоцентрових досліджень, клінічно значуща кардіотоксичність концентрується переважно в пацієнтів із попередньою серцевою недостатністю й у частини хворих є оборотною. Головне практичне значення полягає в тому, що ризик серцево-судинних ускладнень – керований. Завдяки ретельному обстеженню на початку лікування, моніторінгу під час застосування карфілзомібу, контролю артеріального тиску і ранніх ознак серцевої дисфункції можна часто проводити лікування без вимушених перерв чи редукції дози.

Множинна мієлома (ММ) становить близько 1% усіх злоякісних новоутворень і приблизно 10% гемобластозів, посідаючи друге за поширеністю місце серед злоякісних захворювань системи крові [1-3]. Медіана віку на момент встановлення діагнозу сягає 66 років [4, 5], тож більшість пацієнтів розпочинає лікування вже з певним тягарем супутньої серцево-судинної патології.

Основою сучасних схем лишаються інгібітори протеасоми, такі як карфілзоміб. Препарати цієї групи блокують протеасому – комплекс, що розщеплює пошкоджені білки; їх накопичення спричиняє клітинний стрес і загибель клітини [6, 7]. Мієломні клітини продукують надлишок аномальних білків, через що вони особливо чутливі до такого впливу, тоді як нормальні клітини лишаються відносно збереженими [7, 8]. Карфілзоміб – незворотний інгібітор протеасоми другого покоління, вперше у світі схвалений 2013 р. та інтегрований у схеми лікування пацієнтів із рецидивною і рефрактерною множинною мієломою [9].

Занепокоєння щодо безпеки серцево-судинної системи у разі застосування карфілзомібу має конкретне підґрунтя. У дослідженні ASPIRE завдяки поєднанню карфілзомібу з леналідомідом і дексаметазоном досягнуто подовження медіани ВБП порівняно з леналідомідом і дексаметазоном (26,3 проти 17,6 міс.), проте цей результат супроводжувався вищою частотою артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та ішемічних подій ступеня ≥ 3 (6,4; 4,3 і 3,8% відповідно) [10]. У дослідженні ENDEAVOR карфілзоміб із дексаметазоном перевершив бортезоміб із дексаметазоном за показником ВБП (18,7 проти 9,4 міс.) і ЗВ (47,6 проти 40 міс.) ціною більшої серцево-судинної токсичності [11, 12]. З огляду на те що ММ вражає переважно людей старшого віку з наявними серцево-судинними станами, нез'ясованим лишалось питання застосовності цих даних до реальної практики [13, 14].

Впоратися із цим завданням допомогли результати багатоцентрового ретроспективного когортного дослідження, проведеного у трьох академічних онкологічних центрах США [15]. Воно охопило 385 дорослих пацієнтів із ММ (57% – чоловіки), які отримували карфілзоміб у період із січня 2020-го до серпня 2024 р. Медіана віку на початку терапії становила 66 років (діапазон 31-88). Первинні серцево-судинні чинники ризику були поширеними: артеріальна гіпертензія (56%), дисліпідемія (42%), паління тютюну (39%), хронічна ниркова недостатність (29%). Серцева недостатність в анамнезі була зафіксована у 12% пацієнтів, аритмії – у 17%, а медіана первинної фракції викиду лівого шлуночка становила 60%.

Відповідно до отриманих даних, серцево-судинні ускладнення (ССУ) розвинулися у 25 пацієнтів, тобто у 6,5% когорти. Ця частота нижча за показники досліджень ASPIRE й ENDEAVOR і водночас узгоджується з їхнім діапазоном: у реальній практиці серцева недостатність спостерігалася у 5,2% пацієнтів проти 6,4 і 8,2% у зазначених дослідженнях [10-12]. Об'єднані аналізи безпеки підтверджують стабільний, але помірний сигнал серцево-судинної токсичності карфілзомібу в рандомізованих і реальних умовах [16].

Серед пацієнтів, у яких розвинулися ССУ, структура подій була очікуваною: переважала серцева недостатність (86%), далі – аритмії (32%), набряк легень (20%) і гострий коронарний синдром (8%). Медіана часу до події становила 157 днів із широким діапазоном – 3-1323 дні, що свідчить не лише про ранні, а і відтермінові прояви [15].

Важливий практичний результат стосується того, хто саме перебуває в зоні ризику. Єдиним незалежним предиктором ССУ виявилася попередня серцева недостатність: у таких пацієнтів ризик подій був вищим на 61% (відношення ризиків (ВР) 1,61; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-2,56; p = 0,042). Аритмії в анамнезі демонстрували тенденцію до підвищеного ризику без досягнення статистичної значущості (ВР 1,47; 95% ДІ 0,99-2,20; p = 0,055). Традиційні серцево-судинні чинники ризику самостійного прогностичного значення не мали: ані артеріальна гіпертензія (ВР 1,07; p = 0,694), ані гіперліпідемія (ВР 0,84; p = 0,328) із ризиком подій незалежно не пов'язувалися [15].

Ця закономірність узгоджується з попередніми даними, згідно з якими порушення роботи серця прогнозують ризик точніше, ніж класичні супутні стани [17, 18], тож сучасні кардіоонкологічні підходи спираються радше на первинний серцевий фенотип і функціональний резерв міокарда, ніж на суму традиційних чинників [19, 20]. Механізм пов'язують з ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом і порушенням білкового гомеостазу міокарда внаслідок інгібування протеасоми [16, 21, 22].

Окремої уваги заслуговує оборотність ураження. На момент події медіана абсолютного зниження фракції викиду лівого шлуночка становила 35% – суттєва втрата скоротливого резерву. Після відміни карфілзомібу частина пацієнтів показала часткове відновлення фракції викиду з медіаною приросту 20% (діапазон 0-40), хоча ступінь відновлення був неоднорідним [15]. Це вказує на щонайменше часткову зворотність кардіальної дисфункції у багатьох пацієнтів.

Кардіальні біомаркери на момент подій були переважно підвищеними: медіана мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) – 1259 пг/мл (n = 16), N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – 9329 пг/мл (n = 5)[15].

Довідка редакції

Препарат **Корліса® (карфілзоміб)** – лікарський засіб, показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які отримали принаймні один попередній курс протипухлинної терапії, в комбінації з даратумумабом і дексаметазоном, леналідомідом та дексаметазоном або тільки з дексаметазоном.

Механізм дії. Карфілзоміб являє собою тетрапептидний епоксикетонний інгібітор протеасоми, який селективно і необоротно зв'язується з N-термінальним треоніном активних центрів основної протеолітичної субодиниці 20S, що входить до складу протеасоми 26S, і незначно впливає або не впливає на протеази інших класів. Карфілзоміб виявляв антипроліферативну та проапоптотичну активність у доклінічних моделях гематологічних пухлин. *In vitro* було виявлено, що карфілзоміб має мінімальну нейротоксичність і реактивність щодо непротеасомних протеаз.

Терапію лікарським засобом Корліса® слід проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. Дозу розраховують відповідно до площі поверхні тіла (ППТ) пацієнта. Пацієнти з ППТ понад 2,2 м^2 мають отримувати дозу, розраховану для ППТ 2,2 м^2. Корегування дози не потрібне, якщо зміни маси тіла не перевищують 20% (табл. 1).

У разі розвитку токсичності необхідна корекція режиму дозування лікарського засобу Корліса®. Дані про зниження дози наведено у таблиці 2.

Таблиця 1. **Режими застосування і дозування (згідно з інструкцією)**

Комбінація	Дозування та графік	Особливості
Із дексаметазоном	20 мг/м^2 (дні 1, 2; макс. 44 мг); при переносимості – підвищення до 56 мг/м^2 з 8-го дня 1-го циклу (дні 8, 9, 15, 16; макс. 123 мг)	30-хвилинна в/в інфузія, дні 1, 2, 8, 9, 15, 16
Із леналідомідом та дексаметазоном	20 мг/м^2 (дні 1, 2; макс. 44 мг); з 8-го дня 1-го циклу – 27 мг/м^2 (дні 8, 9, 15, 16 із 1-го до 12-го циклу; з 13-го циклу – 27 мг у день 1, 2, 15, 16; макс. 60 мг)	10-хвилинна в/в інфузія. З 13-го циклу введення у 8 та 9 дні пропускають
Із даратумумабом та дексаметазоном	20 мг/м^2 (дні 1, 2; макс. 44 мг); з 8-го дня 1-го циклу – 56 мг/м^2 (дні 8, 9, 15, 16; макс. 123 мг)	30-хвилинна в/в інфузія

Лікування може тривати до прогресування захворювання або появи ознак неприпустимої токсичності.

Таблиця 2. **Зниження рівня дози лікарського засобу**

Схема введення	Доза	Перший рівень зниження дози	Другий рівень зниження дози	Третій рівень зниження дози
Корліса®, леналідомід і дексаметазон	27 мг/м^2	20 мг/м^2	15 мг/м^2 *	–
Корліса® і дексаметазон	56 мг/м^2	45 мг/м^2	36 мг/м^2	27 мг/м^2 *
Корліса®, даратумумаб і дексаметазон	56 мг/м^2	45 мг/м^2	36 мг/м^2	27 мг/м^2 *

У разі зниження рівня дози час інфузії лікарського засобу залишається незмінним.
** Якщо симптоми зберігаються, необхідно припинити застосування лікарського засобу.*

Реальні когортні дані свідчать, що прогностичну цінність має не лише біомаркер на момент події, а і його початковий рівень: підвищений NT-proBNP до лікування незалежно асоціювався з подальшими серцево-судинними явищами, він може слугувати маркером для стратифікації ризику ще до початку терапії [25, 26].

Дані щодо виживаності здебільшого заспокоюють. Пацієнти із ССУ мали чисельно коротшу медіану ЗВ (45,7 проти 97,3 міс.), проте різниця не досягла статистичної значущості: ВР 1,316; 95% ДІ 0,728-2,377; p = 0,361. Померли 12 пацієнтів (48%) із цієї підгрупи, у 75% випадків – через прогресування ММ; жодна смерть не була безпосередньо зумовлена кардіотоксичністю карфілзомібу. Зв'язок серцевих подій із гіршою виживаністю має радше багатофакторну природу (загальна немічність, перерви в лікуванні, біологія захворювання), ніж характер прямої причини. Перерви в терапії через токсичність самі собою погіршують контроль над рецидивною ММ, що засвідчує цінність безперервності лікування.

Дослідження мало ретроспективний характер, у ньому зафіксовано переважно клінічно явні події, тому справжня частота субклінічної дисфункції може бути вищою; це радше уточнює, ніж спростовує загальну картину керованого ризику.

Практичні висновки однозначні. Перед призначенням карфілзомібу доцільне базове серцево-судинне оцінювання: анамнез, огляд, електро-, ехокардіографія і біомаркери (тропонін, BNP або NT-proBNP) відповідно до чинних міжнародних кардіоонкологічних рекомендацій [19]. В погодженому Європейською мієломною мережею (European Myeloma Network) та Італійським товариством артеріальної гіпертензії (Italian Society of Arterial Hypertension) документі окремо наголошено, що ретельне обстеження разом із систематичним контролем артеріального тиску і ранніх ознак серцевої дисфункції дає змогу безпечно проводити терапію карфілзомібом без вимушених перерв і редукції дози [29].

Пацієнти із наявною серцевою недостатністю або зниженою скоротливою функцією потребують ретельнішого обстеження і щільнішого моніторингу протягом усього курсу, а не лише на початку, через відтермінований характер частини подій [20]. Виявлені порушення слід розцінювати не як абсолютне протипоказання, а як привід для оптимізації супутньої патології, залучення кардіоонколога та інтенсифікації нагляду. Цей принцип вже застосовано у практичній площині: використання шкали оцінювання ризику на основі протоколу Європейської мієломної мережі дає змогу заздалегідь виокремити пацієнтів, для яких доцільне поглиблене обстеження й ретельніший кардіологічний нагляд під час терапії [30]. Взаємодія гематолога і кардіолога мінімізує ризик ССУ, забезпечує безперервність лікування й покращує кардіальні та онкологічні результати [31, 32].

Загальний висновок

Масштаб серцево-судинної токсичності карфілзомібу вивчений і передбачуваний. У реальній багатоцентровій когорті клінічно значущі серцево-судинні події виникли лише у 6,5% пацієнтів, здебільшого у формі серцевої недостатності. Вони розвивалися в різні терміни лікування й у частини хворих виявилися оборотними. Жодна смерть у цій когорті не була прямо пов'язана з кардіотоксичністю. Уваги передусім потребували пацієнти із попередньою серцевою недостатністю, тоді як традиційні чинники серцево-судинного ризику (аритмії, гіпертензія, гіперліпідемія) самостійного прогностичного значення не мали. Отже, кардіотоксичність карфілзомібу є керованою величиною: за умови належного відбору пацієнтів, базового обстеження і подовженого моніторингу ефективний протимієломний препарат можна застосовувати прийнятно безпечно навіть у популяції старшого віку із супутньою патологією.

Підготувала ***Юлія Коваль***

Література

1. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014, 15, e538-e548.
2. Zhuge L., Lin X., Fan Z. et al. Global, regional and national epidemiological trends of multiple myeloma from 1990 to 2021: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. Front. Public Health 2025, 13. doi: 10.3389/fpubh.2025.1527198.
3. Ludwig H., Novis Durie S., Meckl A. et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. Oncologist 2020, 25, e1406-e1413.
4. Padala S.A., Barsouk A. et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med. Sci. 2021, 9, 3.
5. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin. Proc. 2003, 78, 21-33.
6. Teicher B.A., Tomaszewski J.E. Proteasome inhibitors. Biochem. Pharmacol. 2015, 96, 1-9.
7. Gandolfi S., Laubach J.P., Hideshima T. et al. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. Cancer Metastasis Rev. 2017, 36, 561-584.
8. Bianchi G., Oliva L., Cascio P. et al. The proteasome load versus capacity balance determines apoptotic sensitivity of multiple myeloma cells to proteasome inhibition. Blood 2009, 113, 3040-3049.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 1. 2025. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (accessed on 21 March 2025).
...
32. Blaes A., Nohria A., Armenian S. et al. Cardiovascular Considerations After Cancer Therapy: Gaps in Evidence and JACC: CardioOncology Expert Panel Recommendations. JACC CardioOncol. 2025, 7, 1-19.

Повний список літератури – у редакції.

Статтю підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді's Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб, яка наявна також у супутньому інфоблоці.

COR-23.09.2026-ONCO-7.1



Від клінічної підозри до морфологічної верифікації: експертні рішення в онкогінекології

У Львові 13 жовтня відбулася науково-практична конференція «Експертні рішення в онкогінекології», яку провела експертна патоморфологічна лабораторія (ЕПЛ) спільно з мережею медичних центрів «Родина». Підготувала захід освітня платформа безперервного професійного розвитку для патоморфологів і клініцистів –«Академія ЕПЛ». Програму вибудували за клінічним маршрутом пацієнтки: перша підозра, діагностика, патоморфологічна верифікація, вибір лікування. Аудиторію представляли акушери-гінекологи й лікарі інших спеціальностей, від яких залежить скерування і діагноз у пацієнтки з підозрою на злоякісний процес.

«Червоні прапорці» у практиці гінеколога



Ольга Володимирівна Владика, акушер-гінеколог, лікар ультразвукової діагностики ММЦ «Родина», представила доповідь «Червоні прапорці» у практиці гінеколога: коли скринінгу вже недостатньо?», у якій розглянула ситуації, коли симптом пацієнтки потребує діагностичного пошуку.

Перший блок доповіді стосувався кровотеч. Насторожувати мають кров'янисті вагінальні виділення після менопаузи, навіть одноразові; повторні чи стійкі міжменструальні епізоди; кровотеча після статевого контакту; кровотеча на фоні менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Виділення через 12 міс. і більше після останньої менструації потребують обстеження, і починати його слід із визначення джерела кровотечі. Кров може походити з вульви і піхви, шийки і порожнини матки, сечових шляхів, прямої кишки або анального каналу. «Вагінальна кровотеча» зі слів пацієнтки ще не є встановленим джерелом.

Під час трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВУЗД) товщина ендометрія є лише одним із параметрів: оцінюють також повноту візуалізації, однорідність, контури, фокальні зміни, вміст порожнини матки і наявність міом. УЗД є недостатнім, коли ендометрій за кровотечі має товщину > 4 мм, візуалізація ненадійна, є підозріла фокальна зміна або кровотеча повторюється за будь-якої товщини.

Згідно з настановами Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2026), у більшості пацієнток показані ТВУЗД і біопсія ендометрія. Золотим стандартом оцінювання порожнини матки вважають гістероскопію з прицільною біопсією, що відповідає позиції Американської асоціації гінекологів-лапароскопістів, Європейського товариства гінекологічної ендоскопії та Глобального конгресу з гістероскопії (AAGL/ESGE/GCH) 2026 р. Сліпий забір для пайпель-біопсії залишається амбулаторною альтернативою з обмеженнями: він може пропустити фокальне ураження. Неінформативний зразок не означає нормального стану ендометрія.

Кровотечу на фоні МГТ слід розглядати за рекомендаціями Британського товариства менопаузи (BMS). Низький ризик і раннє кровомазання (перші 6 міс. від початку терапії або 3 міс. після зміни схеми) дають змогу обмежитися корекцією і контролем. Пізня поява, рясна чи тривала кровотеча, підвищений ризик або збереження симптомів після корекції є підставою для прискореного обстеження. Оцінювання ендометрія показане, якщо його товщина перевищує 4 мм у пацієнтки на безперервній комбінованій МГТ або 7 мм – на послідовній; за нижчих значень ендометрій має бути однорідним і повністю видимим, а пацієнтка повинна мати план контролю. У пременопаузі гістологічне оцінювання ендометрія показане при аномальній матковій кровотечі у жінок від 45 років. У молодших пацієнток його проводять за показаннями: стійка або повторна кровотеча, неефективність медикаментозного лікування, естрогенна стимуляція без достатньої прогестеронової протидії (ановуляція, синдром полікістозних яєчників, ожиріння). Пояснення «це перименопауза» показаного обстеження не скасовує.

Симптоми з боку яєчників є неспецифічними: стійке здуття чи збільшення живота, раннє насичення, тазовий або абдомінальний біль, частіші чи імперативні позиви до сечовипускання. Увагу мають привертати нові, стійкі або часті (понад 12 разів на місяць) симптоми, особливо у жінок віком понад 50 років. Популяційний скринінг раку яєчника не рекомендований, тому саме симптоми є підставою для діагностичного дослідження. Маршрут включає огляд і УЗД з оцінюванням морфології утворення за O-RADS/IOTA, онкомаркер CA-125 і скерування. Нормальний CA-125 не виключає раку; його підвищення саме по собі діагнозу не встановлює. Асцит або підозріле утворення є підставою для прискореного скерування пацієнтки, O-RADS 4 – для консультації онкогінеколога, O-RADS 5 – для скерування до онкогінеколога. Підозріла морфологія важить більше, ніж заспокійливий результат маркера.

Біопсія вульви показана при виразці, ущільненні, кровоточивості, атипових судинах, швидкій зміні кольору, меж або розміру ураження, а також коли його природа клінічно неясна або воно не відповідає на належну терапію. З боку шийки матки «червоними прапорцями» є повторна посткоїтальна або незрозуміла міжменструальна кровотеча, стійкі водянисті чи кров'янисті виділення, новоутворення, виразка, нерівна поверхня і виражена контактна кровоточивість. Негативний скринінг не замінює обстеження симптомної пацієнтки.



Частину доповіді було присвячено вірусу папіломи людини (ВПЛ). Із понад двохсот його типів клінічне значення визначають тип вірусу і тканинна специфічність. Типи 6 і 11 є характерними причинами аногенітальних кондилом, а 16, 18, 31, 33, 45 та інші мукозальні типи високого ризику мають онкогенний потенціал, і саме їх виявляють тести цервікального скринінгу. Позитивний ВПЛ-тест не дорівнює дисплазії, а плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL) у цитології не дорівнює підтвердженій тяжкій цервікальній інтраепітеліальній неоплазії 3-го ступеня (CIN 3). Генотипи різняться за ризиком: ВПЛ 16 пов'язаний зі значущим ризиком тяжкого передраку, ВПЛ 18 потребує настороженості щодо аденокарциноми *in situ*(AIS) та інвазивної аденокарциноми, ВПЛ 45 асоційований із залозистим раком, але тактика лікування при ньому не тотожна типам 16/18. При ВПЛ 16/18 показана кольпоскопія. Для тріажу ВПЛ-позитивних пацієнток застосовують подвійне забарвлення p16/Ki-67 цитологічного матеріалу: позитивний результат є показанням до кольпоскопії, негативний – до ВПЛ-орієнтованого контролю через рік. Негативне подвійне забарвлення не відтерміновує діагностику при ВПЛ 16/18 і при цитологічній картині атипових клітин плоского епітелію, що не дає змоги виключити HSI (ASC-H), HSIL та атипових клітин залозистого епітелію (AGC). У пацієнток цих категорій і негативний ВПЛ-тест не скасовує обстеження: при ASC-H показана кольпоскопія, при HSIL – кольпоскопія з біопсією або ексцизійна тактика залежно від ризику, при AGC – кольпоскопія з ендоцервікальним забором, у жінок віком > 35 років – також оцінювання ендометрія.

Гістологічно підтверджену CIN 3 лікують; тактика спостереження поза вагітністю неприпустима. При цервікальній інтраепітеліальній неоплазії 2-го ступеня (CIN 2) лікування рекомендоване, але у відібраних пацієнток допустиме активне спостереження за умови повної видимості зони стику й верхньої межі ураження і можливості регулярного контролю; у жінок до 25 років спостереження є переважним. Після лікування CIN 2-3 пацієнтка не повертається одразу до звичайного скринінгу: ВПЛ-тест або котест виконують через 6, 18 і 30 міс., а після трьох негативних результатів – кожні три роки щонайменше впродовж 25 років.

Останній блок доповіді стосувався вакцинації. Вакцина містить вірусоподібні частинки (VLP), утворені білком L1, не містить вірусної ДНК і не може спричиняти інфекцію. Вона запобігає новому інфікуванню вакцинними типами, але не лікує наявну інфекцію чи дисплазію. У метааналізі 11 досліджень вакцинація під час лікування CIN 2+ знижувала відносний ризик нової або персистувальної CIN 2+ приблизно на 65%. ACOG (2023) рекомендує розглядати вакцинацію імунокомпетентних, раніше не вакцинованих пацієнток 27-45 років під час лікування CIN 2+, а Американське товариство кольпоскопії та патології шийки матки (ASCCP, 2025) – пропонувати ад'ювантну вакцинацію раніше не вакцинованим пацієнткам під час лікування CIN 2/3, AIS та інших видів ВПЛ-асоційованого передраку.

Точна величина користі через обмеження доказів залишається невизначеною. Показане лікування заради завершення курсу вакцинації не відкладають. У датській когорті з 996 300 дівчат і жінок підвищення ризику передчасної недостатності яєчників після вакцинації не виявили (скореговане відношення шансів (ВШ): 0,96; 95% довірчий інтервал: 0,55-1,68).

Патологія грудної залози на прийомі гінеколога



Володимир Вікторович Жирко, онкохірург-мамолог, лікар ультразвукової діагностики, пластичний хірург ММЦ «Родина», присвятив доповідь змінам грудної залози у жінок, які першим може виявити гінеколог. Завдання гінеколога, за його словами, полягає не у встановленні остаточного діагнозу, а в тому, щоб не втратити час. Для цього потрібно системно оглянути й пропальпувати обидві грудні залози, виявити нову або підозрілу зміну, оцінити тривожні ознаки, обрати наступний діагностичний крок і звірити клініку з результатом візуалізації. Симптомна пацієнтка скринінгу не підлягає.

Огляд передує пальпації, його проводять із опущеними і піднятими руками. Шукають не ідеальної симетрії, а нову зміну: асиметрію контуру, ретракцію шкіри або соска, набряк, потовщення, стійке почервоніння, «апельсинову шкірку», патологічні виділення. Нова, однобічна, стійка або прогресуюча зміна потребує пояснення. Пальпують подушечками двох-трьох пальців невеликими контрольованими рухами, поступово посилюючи тиск і проходячи всю залозу, ретроареолярну й аксилярну ділянки, регіонарні лімфовузли. Сильніше натиснути не означає краще пропальпувати. Техніку доповідач продемонстрував на моделі. Знахідку описують за стороною, «годиною» і відстанню від соска, розміром, щільністю, контурами, рухомістю, зв'язком зі шкірою і прилеглими тканинами, щоб інший лікар міг знайти ту саму ділянку.

Дифузний, двобічний, циклічний біль без інших знахідок зазвичай настороженості не викликає. Новий, фокальний, нециклічний або персистувальний біль, тим більше разом з іншою зміною, потребує діагностичного оцінювання. Нове пальповане утворення повинно мати пояснення. У жінок віком до 30 років обстеження часто починають із таргетного УЗД; 30-39 років – виконують УЗД і за потреби діагностичну мамографію або цифровий томосинтез грудної залози (DBT); від 40 років – діагностичну мамографію/DBT і за потреби таргетне УЗД. Висновок «мамографія нормальна» не означає відсутності пальпованої проблеми. Онкомаркер CA 15-3 для первинної діагностики непридатний: нормальний рівень не виключає раку, а підвищення трапляється й при доброякісних станах. Двобічні виділення із соска з кількох проток, що з'являються лише після натискання, мають насторожувати менше. Спонтанні однобічні виділення з одної протоки, серозні або кров'янисті належать до «червоних прапорців». Доповідач застеріг від спроб «вичавити» симптом. Анамнез дає більше: чи виділення спонтанні, з однієї

залози чи з обох, якого кольору, постійні чи епізодичні, чи лишають плями на білизні.

Центральним моментом доповіді стала відповідність клініки, візуалізації та морфології (concordance). Якщо ці складники не збігаються, діагностику не можна вважати завершеною. В одному з наведених клінічних випадків утворення в обох грудних залозах збільшувалися, і трепан-біопсія встановила склерозуючий аденоз. Отже, не кожне новоутворення є раком, проте зміна клінічної картини потребує перегляду тактики. В іншому клінічному випадку пацієнтка з уже діагностованим раком лівої залози звернулася по іншу думку. Повний двобічний огляд виявив утворення справа, а трепан-біопсія підтвердила синхронний двобічний рак. Третій випадок стосувався гормонозалежного раку, виявленого своєчасно. Лампектомію доповнили онкопластикою Round Block, краї резекції були чистими, сторожові лімфовузли, ідентифіковані з індоціаніновим зеленим, – без метастатичного ураження. Якщо хвора потребує мастектомії, спершу визначають онкологічно безпечний обсяг процедури, а реконструкцію планують у його межах.

Підставою для скерування до мамолога-онкохірурга є підозрілі зміни, описані вище, а також підозрілі регіонарні лімфовузли, підозрілий результат візуалізації або знахідка, яку візуалізація не пояснює. Час можна втратити у трьох ситуаціях: лікаря заспокоює попереднє «нормальне» обстеження; утворення роками вважають доброякісним, хоча воно змінюється; скерування відкладають, щоб самостійно зібрати «ідеальний пакет» обстежень.

Доповідач запропонував перед завершенням прийому поставити собі три запитання: чи є клінічний «червоний прапорець»? чи відповідає метод діагностики симптому та віку? чи узгоджується клінічна картина з результатом обстеження?.

Метастаз чи первинний рак: хто господар пухлини?



Сергій Михайлович Глухов, лікар-патолог, медичний директор Експертної патоморфологічної лабораторії, розглянув віддиференціювання метастазу раку грудної залози (РГЗ) від первинної пухлини в органах малого таза. У пацієнток із РГЗ в анамнезі та об'ємним новоутворенням придатків або малого таза незалежна карцинома яєчника, найімовірніше, серозна карцинома високого ступеня злоякісності (HGSC), трапляється у 3-7 разів частіше, ніж метастаз. Ризик раку яєчника протягом життя після РГЗ зростає вдесятеро, особливо в носійок мутацій гена *BRCA*. Від того, чи правильно встановлено походження пухлини, залежить лікування і прогноз.

Первинна карцинома яєчника потребує циторедуктивної операції та повного хірургічного стадіювання, далі – залежно від стадії та типу пухлини – ад'ювантної хіміотерапії. При метастазі РГЗ циторедукцію не виконують, застосовують інші схеми хіміотерапії, а п'ятирічна виживаність є нижчою за 10%, тоді як при первинній карциномі вона коливається від 5 до 90% залежно від стадії та залишкової пухлини. За даними Li et al. (2026), п'ять із шести пацієнток із метастазами інвазивної лобулярної карциноми (ILC) в яєчники спершу отримали діагноз первинного раку яєчника і перенесли непотрібну гістеректомію із двобічною сальпінгоофоректомією.

Метастатичні пухлини становлять 6-7% усіх новоутворень яєчника. Грудна залоза є джерелом 8,5% негінекологічних метастазів у яєчник і посідає друге місце після товстої кишки й апендикса. Лобулярна карцинома метастазує в яєчник частіше за протокову, але протоковий рак поширеніший, тому його метастазів загалом у 3-6 разів більше. ILC поширюється інакше: у серії досліджень Harris et al. ураження яєчника виявляли у 36% випадків проти 2,6% при протоковому раку. Метастаз може з'являтися через багато років. У наведеному випадку двобічні солідні утворення придатків, тотальне ураження великого чепця (omental cake), міліарні вузлики очеревини й асцит виявили через 13 років після операції. Рівень CA-125 був у нормі у трьох із шести пацієнток когорти.

На користь метастазу свідчать РГЗ в анамнезі, ураження обох яєчників, імплантати на поверхні, вузловий ріст і судинна інвазія; метастази в середньому менші (4,7 см проти 10,9 см). Однак первинна HGSC теж часто є двобічною, і двобічність діагнозу не встановлює. Лобулярний рак у яєчнику інфільтрує тканину дискогезивними ланцюжками клітин і може імітувати гранульозоклітинну пухлину, лімфому або первинний рак яєчника. Протоковий рак утворює залозисті, гніздоподібні або солідні структури й може нагадувати HGSC. Термін «пухлина Крукенберга» доповідач запропонував уживати точно: це карцинома зі значним компонентом муцинозних перснеподібних клітин у клітинній стромі; 76% таких пухлин походять зі шлунка і лише 4% – із грудної залози.

Найскладнішим сценарієм є тричі негативний рак (TNBC). Метастази TNBC морфологічно не відрізняються від HGSC, а HGSC і базальноподібний (basal-like) РГЗ мають численні зміни копійності ДНК, мутації *TP53* і зв'язок із *BRCA*. Жоден імуногістохімічний (ІГХ) маркер не є повністю специфічним, тому рішення ухвалюють за панеллю разом із клініко-морфологічними даними. Естроген-рецепторно-(ER)-позитивний РГЗ метастазу не доводить: близько 80% HGSC також є ER-позитивними. PAX8-позитивний РГЗ у 88-100% серозних, ендометріоїдних і світлоклітинних карцином яєчника і негативний у первинних РГЗ. Мутації гена *WT1* виявляють у 80-94% серозних карцином і практично ніколи в метастазах РГЗ. Пара PAX8+/*WT1*+ є сильним аргументом на користь первинної HGSC, тоді як ізольований PAX8+ у пацієнтки з TNBC або раком HER2+ в анамнезі доповідач радив обговорювати з патологом. При люмінальному раку GATA3 позитивний приблизно в 95% випадків, TRPS1 – у 98%. При TNBC у близько 50% випадків GATA3 негативний, тому до панелі додають TRPS1 та SOX10, які виявляють відповідно у 86-89% і 67% випадків TNBC. При ILC оцінюють ще й втрату E-кадгерину.



Метастази РГЗ у матку розглянуто за оглядом 105 випадків (Georgescu T.A., 2026). У 58% це була лобулярна карцинома, що в 4-6 разів перевищує її частку серед РГЗ. Найчастіше уражався ендометрій (69%). Аномальну маткову кровотечу зафіксовано у 68% пацієнток, 20% жінок не мали симптомів. Лікування в цих ситуаціях різниться: при первинному раку матки виконують операцію з радикальною метою, при метастазі призначають системну терапію, а хірургічне втручання має лише паліативний характер. Медіана латентного періоду становила 36 міс., максимальний інтервал сягав 30 років, і найдовші інтервали спостерігали при ILC. Тамоксифен спричиняє залозисто-фіброзні поліпи ендометрія, у стромі яких ILC утворює «масковані» вогнища: метастаз у поліпі на фоні терапії тамоксифеном ідентифікували у 29,3% випадків проти 4,7% без нього (ВШ 8,4). Тому навіть за доброякісного вигляду поліпа потрібен цитокератиновий профіль (pan-CK, CK7) або GATA3, а в направленні слід вказувати: «Анамнез: ILC грудної залози, прийом тамоксифену». У біоптаті ендометрія метастаз ILC імітує стромальну саркому, низькодиференційовану аденокарциному або лімфому. ER у цьому разі неінформативний, оскільки його експресують і стромальні, і пухлинні клітини; диференціювати їх допомагають цитокератини (CAM5.2, AE1/AE3), GATA3 і мамаглобін.

Секвенування нового покоління (NGS) потрібне лише при сумнівному ІГХ-профілі, адже в 90% пацієнток походження пухлини встановлюють гістологія та ІГХ. Для NGS порівнюють матеріал з парафінового блока первинної пухлини грудної залози і біоптат утворення малого таза: однакові соматичні мутації (*TP53*, *CDH1*, *PIK3CA*) вказують на метастаз, різні – на дві незалежні первинні пухлини. У носійок *BRCA 1/2* обидві пухлини можуть бути первинними, оскільки HGSC і basal-like РГЗ мають спільний TP53-профіль.

Алгоритм, запропонований клініцистам, починається з направлення: тип РГЗ, біомаркери, дата діагнозу, прийом тамоксифену і запит препаратів первинної пухлини. Матеріал отримують шляхом core-біопсії або лапароскопічної біопсії до радикальної операції. При люмінальному РГЗ чи ILC в анамнезі застосовують базову панель (GATA3, TRPS1, PAX8, *WT1*, а при ILC додатково оцінюють E-кадгерин), при TNBC – розширену з додаванням SOX10. Профіль GATA3+/TRPS1+/SOX10+ при PAX8-/*WT1*- вказує на метастаз РГЗ і потребу в системній терапії, профіль PAX8+/*WT1*+/GATA3 свідчить про первинну пухлину та необхідність хірургічного лікування. Утворення в малому тазі в пацієнтки із РГЗ, за висновком доповідача, є приводом для діалогу онкогінеколога з патологом.

Шоста редакція класифікації ВООЗ: що змінилося в гінекологічній патології



Роман Володимирович Ласкорунський, лікар-гінекопатолог «Академії ЕПЛ», розглянув оновлення 6-ї редакції класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо патології вульви, шийки матки та ендометрія.

Прекурсорні ураження вульви тепер поділяють на ВПЛ-асоційовані плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження (SIL) і ВПЛ-неасоційовану вульварну інтраепітеліальну неоплазію (HPV-I VIN). Остання має два варіанти: з диким типом p53 і аберантним p53 (раніше – dVIN). Розмежування спирається на p16: блокова позитивна експресія характерна для ВПЛ-асоційованого SIL, неблокова або негативна – для HPV-I VIN. Прогноз у цих груп різний: найкращий – серед плоскоклітинних прекурсорів вульви при ВПЛ-асоційованих ураженнях, найгірший – при p53-аберантній HPV-I VIN, проміжний – при варіанті з диким типом p53.

У групі зі 123 пацієнток із плоскоклітинним раком вульви (TP53wt/p16+, n=35; TP53mut/p16-, n=55; TP53wt/p16-, n=33) підтипи статистично значуще різнилися за виживаністю без прогресування ($p<0,001$) і хворобо-специфічною виживаністю ($p=0,021$) (Dongre H.N., 2024).

Плоскоклітинні карциноми шийки матки класифікують як ВПЛ-асоційовані, ВПЛ-неасоційовані (з аберантним або диким типом p53) і карциноми з невизначеним статусом ВПЛ. Морфології для цього недостатньо. Аденокарциноми шийки матки так само поділено на дві групи. До ВПЛ-асоційованих належать аденокарциноми звичайного типу і муцинозні: NOS, інтестинального типу, перстнеклітинна, стратифікована муцинопродукуюча (SMILE). До ВПЛ-неасоційованих зараховано аденокарциноми шлункового типу, світлоклітинну і мезонефральну. Ризик оцінюють за патернами SILVA: патерн A відповідає низькому ризику, патерн C – високому, а за патерну B ризик визначає лімфоваскулярна інвазія.

Карциноми ендометрія поділено на чотири молекулярні підтипи. POLE-ультрамутовані пухлини (~4% ендометріоїдних) мають найкращий прогноз і можуть не потребувати додаткового лікування або допускати деескалацію. Підтипи MSI-H (~39%) і з низькою копійністю та диким типом p53 (~48%) мають проміжний прогноз; при MSI-H можлива імунотерапія інгібіторами PD-L1. Підтип із високою копійністю та мутацією p53 (~9%) має найгірший прогноз; показане лікування – хіміотерапія. До нього належать ендометріоїдні карциноми 3-го ступеня, карциносаркома і серозна карцинома. POLE визначають секвенуванням, решту підтипів – ІГХ-дослідженням. Алгоритм Європейського товариства гінекологічної онкології, Європейського товариства променевої терапії та онкології та Європейського товариства патологів (ESGO/ESTRO/ESP) передбачає послідовний аналіз патогенних мутацій POLE, ІГХ на білки системи MMR та ІГХ на p53, а при сумнівному чи гетерогенному патерні p53 – секвенування TP53. Пухлини без специфічного молекулярного профілю (NSMP) додатково стратифікують за експресією ER (поріг 10%) і ступенем G: виділяють NSMP низького ступеня з ER+ та NSMP високого ступеня або ER-.

Доповідь завершилася трьома висновками. Усі прекурсорні плоскоклітинні ураження вульви рекомендовано тестувати на p16 і p53. Біологічний потенціал уражень вульви і шийки матки оцінюють за ВПЛ-асоціацією, а для ВПЛ-неасоційованих уражень – ще й за статусом p53. Молекулярне тестування рекомендовано для всіх карцином ендометрія: воно уточнює стратифікацію ризику, можливості лікування, прогноз і онкологічні ризики для родичів.

Отже, експерти простежили маршрут пацієнтки від першого клінічного сигналу до верифікованого діагнозу. Кровотеча після менопаузи, нові симптоми з боку яєчників, підозрілі ураження вульви, шийки матки або грудної залози потребують діагностичного кроку навіть після негативного скринінгу. Онкомаркери самі по собі діагнозу не встановлюють і не виключають. Діагностику вважають завершеною лише тоді, коли узгоджуються клінічна картина, візуалізація та морфологія. Остаточну відповідь дедалі частіше дають ІГХ та молекулярні маркери: саме вони дають змогу віддиференціювати метастаз РГЗ від первинної пухлини малого таза. Відповідно до 6-ї редакції класифікації ВООЗ, на них ґрунтується стратифікація пухлин вульви, шийки матки та ендометрія. Лікувальну тактику визначає своєчасне скерування, біопсія до радикального втручання, повний анамнез у направленні та спільна робота клініциста з патоморфологом.

Підготовлено у співпраці з «Академією ЕПЛ»



Комплексний підхід до терапії хронічного больового синдрому в онкології: як уникнути типових помилок

Хронічний больовий синдром діагностують у більш ніж 70% пацієнтів із поширеним онкологічним процесом. Попри це, від третини до понад половини з них не отримує адекватного знеболення. Це рідко пов'язано з нестачею препаратів. Частіше йдеться про типові помилки: біль не було оцінено за шкалами і не переоцінено у динаміці, не визначено його тип, нераціонально застосовано нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а пролонговані опіоїди призначено без попередньої титрації формами короткої дії. Щоб уникнути цих помилок, у чинних міжнародних і українських настановах прописано чіткий алгоритм.

Біль супроводжує онкологічне захворювання на всіх етапах, але найчастіше його відчувають пацієнти з поширеним процесом. За даними настанов Європейського товариства медичної онкології (ESMO), на пізніх стадіях поширеність болю перевищує 70% [1]. У систематичному огляді продемонстровано чіткий градієнт: 33% серед пацієнтів після радикального лікування, 59% під час протипухлинної терапії та 64% при метастатичній, поширеній або термінальній стадії [1]. Ще у 5-10% пацієнтів, які завершили протипухлинне лікування, зберігається хронічний сильний біль, який помітно обмежує повсякденне функціонування [1].

Попри наявність настанов і доступність опіоїдів, біль у цих пацієнтів досі лікують недостатньо. У європейських дослідженнях частка хворих без адекватного знеболення коливалася від 56 до 82,3% [1]. За індексом адекватності знеболення (Pain Management Index), приблизно третина пацієнтів отримує аналгезію, що не відповідає інтенсивності їхнього болю [1].

Причина рідко полягає у відсутності потрібного препарату. Набагато частіше біль не оцінюють і не з'ясовують його механізм. Аналгетики призначають без урахування доказової бази й токсичності, а від опіоїдів короткої дії до пролонгованих форм переходять без титрації. Для кожної із цих помилок у чинних міжнародних настановах наведено конкретне рішення.

Помилка перша: біль не оцінюють і не відстежують у динаміці

Лікування болю починається з його оцінювання. ESMO вважає регулярну самооцінку інтенсивності болю пацієнтом за валідованими шкалами першим кроком до ефективної індивідуалізованої терапії [1]. Найчастіше використовують візуальну аналогову шкалу (ВАШ), вербальну і числову рейтингову шкалу (ЧРШ).

У настановах запропоновано простий алгоритм. Пацієнтові ставлять одне важливе запитання, щоразу дослівно те саме: яким був найсильніший біль за останні 24 години за шкалою від 0 до 10 [1]. Якщо оцінка < 3 бали, пацієнт потребує спостеження. Якщо ≥ 3 бали і більше або біль завдає пацієнтові дистресу, вдаються до детальнішого оцінювання, яке охоплює також середній біль і біль на момент огляду. Далі призначають аналгетик, повторно оцінюють біль і побічні ефекти [1]. Рекомендація регулярно оцінювати інтенсивність болю і результат лікування за ВАШ або ЧРШ має рівень доказовості V і ступінь D [1]. Вона ґрунтується на клінічному консенсусі, а не на рандомізованих дослідженнях.

Цифра на шкалі відображає тільки часткову картину. Згідно з настановами ESMO, слід оцінити й переоцінити причину, тип, локалізацію, іррадіацію болю та його зміни протягом певного часу, кількість епізодів проривного болю, біль у спокої та під час руху, а також ефективність і переносимість аналгетиків, які пацієнт уже отримує [1]. Окремо описують характер болю. Больові відчуття щему, сіпання і стискання частіше мають соматичне походження (шкіра, м'язи, кістки). До вісцерального належить переймоподібний або гострий біль у ділянці внутрішніх органів. Прострілі і поколювання типові для нейропатичного болю, спричиненого ушкодженням нерва [1].

Потрібно оцінити і стан самого пацієнта: як біль позначається на сні, апетиті, настрої, роботі та спілкуванні, чи є тривога або депресія, ниркова чи печінкова недостатність, опіоїдофобія або хибні уявлення про знеболення [1]. Психосоціальний дистрес тісно пов'язаний з онкологічним болем і може його посилювати. Тому ESMO рекомендує оцінювати всі чинники, що завдають страждання [II, B] [1].

Українська клінічна настанова «Управління хронічним болем» поширюється і на неонкологічний, і на онкологічний хронічний біль [2]. У ній так само є вимога оцінювати тяжкість, вплив і тип болю до початку лікування. Для цього запропоновано короткі валідовані інструменти, зокрема для виявлення нейропатичного болю [2].

Без задокументованого первинного оцінювання не можна зрозуміти, чи подіяло лікування. У документації варто фіксувати не лише бали, а й опис болю: від нього залежить подальше рішення.

Помилка друга: знеболення без типізації болю

ESMO виокремлює два основні патофізіологічні типи болю [1]. Ноцицептивний біль зумовлений наявним ушкодженням тканин і буває соматичним (наприклад, біль при метастазах у кістки) або вісцеральним (біль при ураженні кишечника чи печінки). Нейропатичний біль виникає внаслідок ушкодження або дисфункції нервової системи, наприклад, при плексопатії плечового сплетення чи компресії спинного мозку пухлиною [1].

Пацієнта з поширеним раком рідко турбує лише один тип болю. Більшість таких хворих скаржиться на щонайменше два типи болю різного походження [1]. M.I. Bennett et al. (2012) у систематичному огляді, що охопив 13 683 пацієнтів із онкологічним болем, зазначили про виявлення нейропатичного механізму у 19-39,1% випадків [1]. Серед пацієнтів із нейропатичним болем частка тих, у кого біль спричинений лікуванням раку, вища, ніж серед пацієнтів з онкологічним болем загалом. До таких причин належить постпроменевий фіброз нервів, хімієіндукована і післяопераційна нейропатія [1].

Для верифікації нейропатичного болю ESMO пропонує систему оцінювання вірогідності NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) Міжнародної асоціації з вивчення болю. Вона ґрунтується на чотирьох критеріях: нейроанатомічно обґрунтована локалізація болю, анамнез відповідного ураження чи захворювання, позитивні або негативні сенсорні ознаки в зоні іннервації та підтвердження ураження діагностичним тестом [1]. Імовірний нейропатичний біль встановлюють за наявності критеріїв 1, 2 і 3 або 1, 2 і 4. Для достовірного потрібні всі чотири [1].

Від типу болю залежить вибір класу препарату. Нейропатичний компонент часто реагує на опіоїди лише частково, і у настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) прямо зазначено, що антидепресанти й антиконвульсанти є ад'ювантними аналгетиками першої лінії при нейропатичному болю, пов'язаному з раком [3]. Їх поєднують з опіоїдами, якщо біль контрольовано недостатньо. ESMO формулює подібну позицію: онкологічний нейропатичний біль можна лікувати поєднанням опіоїдів і ретельно дозованих ад'ювантів, коли самих опіоїдів недостатньо [II, B] [1].

Без типізації болю сценарій повторюється: дозу опіоїду збільшують, біль майже не слабшає, седація, нудота і закреп посилюються. Бо річ не в дозі, а в механізмі болю.

Помилка третя: нераціональне застосування НПЗП

НПЗП входять до першого етапу «Сходинок знеболення», розроблених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ; рис.), і в онкології їх призначають дуже широко, не лише окремо, а і разом з опіоїдами. Попри поширеність такої практики, її доказова база недостатня.

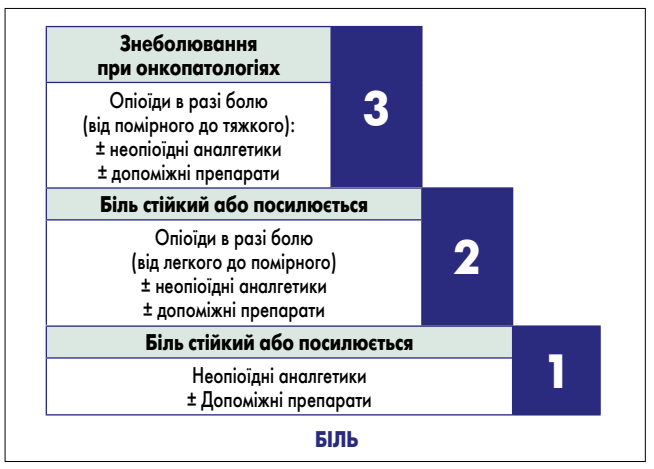


Рисунок. «Сходинки знеболення» – поетапний підхід до лікування больового синдрому у фармакотерапії (ВООЗ, 2013)

Кокранівський систематичний огляд, проведений S. Derry et al. (2017), охопив 11 досліджень пероральних НПЗП у дорослих з онкологічним болем (загалом 949 учасників) [4]. Жодне з них не мало плацебоконтролю. У восьми дослідженнях порівнювали різні НПЗП між собою, у трьох – НПЗП з опіоїдом або комбінацією опіоїдів. Не було жодного порівняння НПЗП разом з опіоїдом із тією самою дозою опіоїду без НПЗП, хоча саме в такій комбінації ці препарати найчастіше призначають [4]. Більшість досліджень мала високий ризик систематичної похибки, і якість доказів за всіма кінцевими точками автори оцінили як дуже низьку [4].

У чотирьох дослідженнях (415 учасників) через один-два тижні застосування НПЗП помірний або сильний біль слабшав або зникав у 26-51% пацієнтів [4]. Висновок авторів огляду обережний: високоякісних доказів, які б підтвердили або спростували застосування НПЗП окремо чи разом з опіоїдами на будь-якому із трьох етапів ВООЗ, немає [4].

Профіль безпеки класу, навпаки, добре вивчений. ESMO наголошує на потребі моніторингу і регулярного переоцінювання тривалого застосування НПЗП і селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) через значну токсичність: шлунково-кишкові кровотечі, порушення функції тромбоцитів, ниркову недостатність [1]. Селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть підвищувати ризик тромботичних серцево-судинних ускладнень і не знижують ризику ураження нирок [1].

В онкологічного пацієнта ці ризики накладаються на токсичність протипухлинного лікування. NCCN звертає увагу, що гематологічні, ниркові, печінкові та серцево-судинні ускладнення хіміотерапії можуть посилюватися у разі одночасного призначення НПЗП [3]. На тлі профілактичної або лікувальної антикоагуляції пероральних НПЗП слід уникати [3]. Ризик шлунково-кишкових ускладнень вищий у пацієнтів віком понад 60 років, із виразковою хворобою в анамнезі, а також у тих, хто отримує кортикостероїди. Ризик ураження нирок підвищує мієломна хвороба, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок третьої стадії і вище та нефротоксичні препарати, зокрема цисплатин [3].

Габапентиноїди: окремий клас для нейропатичного компонента

Прегабалін і габапентин досі часто сприймають як протиепілептичні засоби, які іноді призначають при болю. Це застаріле уявлення і з фармакологічного, і з класифікаційного погляду. Нове розуміння механізму закріплене й у міжнародній класифікації. У 2022 р. Робоча група ВООЗ із методології статистики лікарських засобів створила в анатомо-терапевтично-хімічній класифікації окрему групу N02BF «Габапентиноїди». Ця група входить до розділу N02B «Інші аналгетики й антипіретики», і до неї зараховано габапентин (N02BF01) і прегабалін (N02BF02) [5]. Раніше обидва препарати належали до групи N03AX «Інші протиепілептичні засоби». Тепер, за офіційною класифікацією, це аналгетики, а не протиепілептичні препарати.

Обидві молекули розроблено як структурні аналоги гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), із розрахунком на вплив на ГАМК-ергічну передачу. Подальші дослідження показали, що на рівень ГАМК і ГАМК-рецептори вони не діють [6]. Їхня мішень інша. Габапентиноїди із високою спорідненістю зв'язуються з α2δ-1 та α2δ-2 субодиницями потенціалзалежних кальцієвих каналів, гальмують надходження кальцію в клітину і послаблюють нейротрансмісію [6]. Зниження нейрональної гіперзбудливості пояснює і протисудомну, і аналгетичну дію, причому знеболення, на думку авторів огляду, стало найпоширенішою сферою їхнього застосування [6].

Місце нейропатичного болю в терапії

Найповніший аналіз фармакотерапії нейропатичного болю провела група NeuPSIG на чолі з N.B Finnerup (2015). Систематичний огляд і метааналіз охопили 229 рандомізованих подвійних сліпих досліджень, а рекомендації сформовано за системою GRADE [7]. Прегабалін, габапентин (серед них і форми пролонгованого вивільнення), трициклічні антидепресанти (ТЦА) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну дулоксетин і венлафаксин отримали сильну рекомендацію як препарати першої лінії [7]. Сильні опіоїди при нейропатичному болю зараховано лише до третьої лінії [7].

Для прегабаліну позитивними були результати 18 із 25 плацебо-контрольованих досліджень (150-600 мг/добу), загальну якість доказів оцінено як високу. Сумарний показник NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати для отримання одного додаткового позитивного результату) для 50% полегшення болю становив 7,7 (95% довірчий інтервал (ДІ) 6,5-9,4), NNT – 13,9 (11,6-17,4) [7]. Для габапентину NNT становив 6,3 (5,0-8,3) [7].

ESMO поширює ці дані на онкологічну популяцію. Габапентин, прегабалін, дулоксетин і ТЦА (у дозах до 75 мг/добу) настійно рекомендовано як засоби монотерапії першої лінії при нейропатичному болю [I, A] [1]. Серед ад'ювантів, які додають до опіоїдів при онкологічному нейропатичному болю, найвагомішу доказову базу має габапентин, а поліпшення контролю болю фіксували протягом 4-8 днів [1].

Відповідно до стандартів медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей», для пацієнтів із нейропатичним болем препаратами першої лінії є габапентин і прегабалін в комбінації з трициклічними антидепресантами (амітриптилін) [8].

Адекватні дози і корекція при нирковій недостатності

Ефективність прегабаліну залежить від дози. У метааналізі NeuPSIG простежено залежність дози від ефекту: при 600 мг/добу ефект був вищим, ніж при 300 мг/добу [7]. Рекомендований діапазон становить 300-600 мг/добу у два прийоми [7]. У Кокранівському огляді S. Derry et al. (2019), що охоплює 45 досліджень і 11 906 учасників, прегабалін у дозах 150, 300 і 600 мг/добу порівнювали із плацебо [9]. При постгерпетичній невралгії на тлі 300 мг/добу зменшення інтенсивності болю щонайменше на 50% досягали 32% пацієнтів проти 13% у групі плацебо (NNT 5,3; 95% ДІ 3,9-8,1). На тлі 600 мг/добу цей показник становив 41% проти 15% (NNT 3,9; 3,1-5,5) [9]. При больовій діабетичній нейропатії різниця була меншою: 31% проти 24% для 300 мг/добу і 41% проти 28% для 600 мг/добу [9].

Доказову базу отримано переважно для доз 300 і 600 мг/добу. Тому 150 мг/добу доцільно розглядати як стартову дозу, з якої починається титрування. Прегабалін (**Неогабін**) при нейропатичному болю призначають за схемою поступового титрування. Лікування починають зі 150 мг/добу у два-три прийоми. Через три-сім днів дозу підвищують до 300 мг/добу, а, за потреби, ще через сім днів – до максимальної дози 600 мг/добу [10]. Пацієнт, якому після тижня прийому 75 мг двічі на добу визнали габапентиноїди неефективними, адекватного курсу фактично не отримав. NCCN нагадує, що дозу ад'юванта підвищують до досягнення ефекту, неприйнятних побічних реакцій або максимальної рекомендованої дози [3].

У стандартах рекомендовано при нейропатичному болю починати лікування прегабаліном із 75-150 мг/добу. Якщо ефект недостатній, першим кроком є підвищення дози відповідно до інструкції для медичного застосування [8].

Основну доказову базу застосування прегабаліну отримано в пацієнтів із постгерпетичною невралгією, діабетичною нейропатією і посттравматичним нейропатичним болем [9]. Саме ці дані ESMO і NCCN поширюють на онкологічний нейропатичний біль, який досліджено значно менше [1, 3, 9].

Прегабалін виводять переважно нирки в незміненому вигляді, і його кліренс прямо пропорційний кліренсу креатиніну [10]. В онкологічного пацієнта, який отримує нефротоксичну хіміотерапію або має вікове зниження функції нирок, це визначає режим дозування. Пацієнтам на гемодіалізі добову дозу підбирають відповідно до функції нирок і після кожного чотиригодинного сеансу додатково призначають разову дозу 25-100 мг, оскільки за цей час із плазми видаляється близько 50% препарату [10]. У разі порушення функції печінки корекція не потрібна [10].

Помилка четверта: пролонгований опіоїд без попередньої титрації

Сильні опіоїди залишаються основою лікування помірного і сильного онкологічного болю. Для тривалої підтримувальної терапії серед них визначено трансдермальний фентаніл. ESMO наголошує, що жоден сильний опіоїд не має доведеної переваги над іншими [1]. Трансдермальний фентаніл забезпечує ефективне знеболення так само часто, як пероральний морфін [1].

Користь від пластиру пацієнт відчує лише за умови правильного переходу на нього. Типова помилка: пластир наклеюють пацієнтові, який ще не отримував опіоїдів, або під час підбору дози. ESMO вважає трансдермальний шлях зазвичай протипоказаним у фазі титрації та в пацієнтів, які раніше не отримували опіоїдів [1]. Трансдермальний фентаніл (**Фентавера**) протипоказаний пацієнтам без толерантності до опіоїдів [11]. Причина полягає у фармакокінетиці. Після аплікації пластиру концентрація фентанілу наростає поступово, пік настає через 12-24 години, а після зміни дози рівноважна концентрація встановлюється до шести днів [11].

Тому першим етапом є титрація препаратом короткої дії [12]. У настановах 2023 р. Американського товариства клінічної онкології (ASCO) наведено однозначне формулювання: опіоїди розпочинають у формі негайного вивільнення в режимі «за потреби», щоб встановити ефективну дозу, з раннім оцінюванням і частою титрацією (неформальний консенсус, сильна рекомендація) [12]. Стартова доза має бути найменшою, що забезпечує прийнятну аналгезію. Мінімальне підвищення дози зазвичай становить 25-50%, з урахуванням ослабленості пацієнта, супутніх захворювань і функції органів [12]. NCCN пропонує ту саму послідовність. Коли пацієнт стабільно потребує кілька доз на добу, переходять на пролонговану форму, розраховану на загальну добову дозу [3].

Пластир не скасовує потреби в препараті для проривного болю [12]. ESMO оцінює таку дозу в 10-15% добової. Якщо йдеться про понад чотири додаткові дози на добу, слід переглянути базисну терапію [1]. ASCO рекомендує для цього опіоїди негайного вивільнення в дозі 5-20% добової дози в морфіновому еквіваленті [12].

Першим вибором ESMO вважає пероральний шлях введення [IV, C]. Підшкірний шлях у настановах рекомендовано лише пацієнтам, які не можуть отримувати опіоїди перорально або трансдермально [III, B] [1]. Тривалі ін'єкції недоцільні, якщо пацієнт стабільно потребує опіоїдів і може застосовувати трансдермальну форму.

Трансдермальний фентаніл: пролонгована неінвазивна форма

Після встановлення добової потреби в опіоїді постає питання підтримувальної форми, і трансдермальний фентаніл є одним з неінвазивних пролонгованих варіантів. За даними ESMO, він забезпечує ефективне знеболення так само часто, як пероральний морфін [1]. У Кокранівському аналізі G. Hadley et al. (2013) вказують на значно меншу частоту закрепу порівняно з пероральним морфіном [1]. Трансдермальна форма корисна при нудоті, блюванні, порушенні ковтання і низькій прихильності до лікування [1]. Пластир змінюють раз на 72 години [11]. Для родини, яка доглядає за пацієнтом, це означає меншу кількість маніпуляцій і жодних нічних прийомів (опіоїди негайного вивільнення – кожні чотири години) [12]. Водночас пластир не можна розрізати, ділити або застосовувати пошкодженим [11].

Фентавера доступна в п'яти дозуваннях із вивільненням 12,5; 25, 50, 75 і 100 мкг фентанілу на годину, що відповідає приблизно 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 і 2,4 мг на добу [11]. Пластир із маркуванням 12 мкг/год вивільняє 12,5 мкг/год [11]. Для кожного із цих п'яти рівнів дози достатньо одного пластиру. Проміжних значень, наприклад, 37,5 мкг/год, досягають поєднанням двох пластирів. Для доз понад 100 мкг/год застосовують кілька пластирів одночасно [11]. Що менше пластирів у схемі, то простіше родині й менше шансів помилитися під час заміни.

Українська специфіка: нормативна база, реімбурсація і порядок призначення

В Україні допомогу при хронічному больовому синдромі регламентовано у стандартах медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей», затверджених наказом МОЗ України від 06.04.2023 № 643 [8], і у заснованій на доказах клінічній настанові «Управління хронічним болем» [2]. У стандартах передбачено залучення лікарів первинної, спеціалізованої та паліативної допомоги в межах мультидисциплінарної команди. Згідно з ними, опіоїди призначають лише після повного оцінювання і у межах ширшого плану ведення хронічного болю [8].

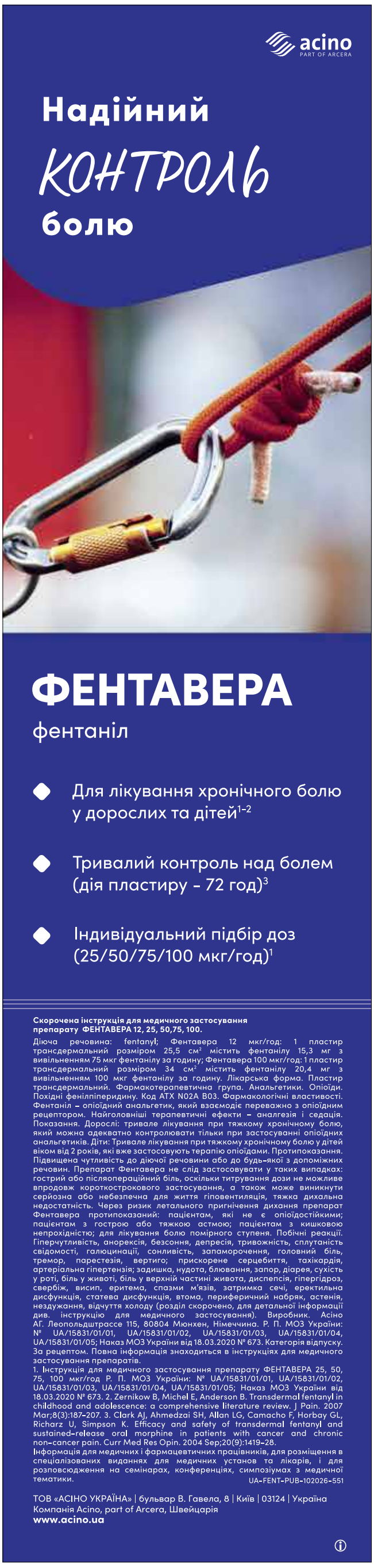
Трансдермальний фентаніл, як і таблетований морфін, входить до програми реімбурсації «Доступні ліки» для паліативних пацієнтів. Має значення напрям допомоги у рецепті. Призначати препарат слід за паліативною програмою: рецепт на наркотичний засіб за кошти пацієнта позбавляє людину права на відшкодування. Для пацієнта з болем, зумовленим злоякісним новоутворенням, електронний рецепт за програмою реімбурсації може виписати лише сімейний лікар. Якщо біль має неонкологічне походження, призначає опіоїдну терапію і формує план лікування в Електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) профільний лікар-спеціаліст, після чого рецепти може виписувати лікар первинної ланки. Умовами є встановлений основний діагноз, паліативний статус і хронічний біль.

Отже, помилок у лікуванні хронічного онкологічного болю припускаються ще до вибору препарату. Щоб їм запобігти, потрібне регулярне оцінювання болю за шкалою та визначення його типу. При нейропатичному компоненті препаратами першої лінії є габапентиноїди, зокрема прегабалін (Неогабін). Він ефективний лише в адекватних дозах, від 300 мг/добу, з корекцією за функцією нирок. Опіоїдну терапію починають з титрації формами короткої дії. Пацієнтам із толерантністю до опіоїдів і стабільною потребою в знеболенні підходить трансдермальний фентаніл (Фентавера) зі зміною пластиру раз на 72 години. В Україні він доступний за програмою реімбурсації за напрямом паліативної допомоги.

Список літератури – у редакції.

Підготувала ***Анна Сочнєва***

UA-NEOG-PUB-102026-736



Ускладнення цирозу печінки: печінкова енцефалопатія

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – це клінічний синдром, що виникає внаслідок порушення функції печінки і супроводжується набутими когнітивними і поведінковими розладами, зумовленими накопиченням токсичних речовин, таких як аміак, у центральній нервовій системі. Це порушення може варіювати від незначних змін психічного стану до глибокої коми і часто трапляється у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, такими як цироз печінки (ЦП), або гострою печінковою недостатністю. В уніфікованому клінічному протоколі первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) принципи діагностики, лікування і профілактики ПЕ в Україні викладено з позиції послідовності надання видів медичної допомоги. Основною метою є створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ПЕ. Обґрунтування і положення протоколу засновані на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у Настановах з менеджменту ЦП та його ускладнень Європейської асоціації з вивчення печінки 2018-2022 рр. Протокол розроблено на основі клінічної настанови «Цироз печінки», заснованої на доказах, з якою можна ознайомитись в Реєстрі медико-технологічних документів за посиланням https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi.

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

Діагноз: цироз печінки

Коди стану або захворювання

НК 025:2021 «Класифікатор хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я»:

- **К74** Фіброз та цироз печінки

Протокол призначено: для керівників закладів охорони здоров'я (ЗОЗ); лікарів загальної практики – сімейних лікарів; терапевтів; гастроентерологів; хірургів; анестезіологів; фізичних осіб – підприємців, які провадять господарську діяльність із медичної практики; середнього медичного персоналу; інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із ЦП.

Мета протоколу. Визначення і розроблення комплексу заходів із профілактики, ранньої та своєчасної діагностики і лікування ускладнень ЦП в осіб віком від 18 років, а також попередження та лікування ускладнень захворювання і покращення якості життя, координація та стандартизація медичної допомоги на основі сучасних принципів доказової медицини.

Коротка епідеміологічна інформація. Прихована енцефалопатія виникає у 30-70% пацієнтів із ЦП (деякою мірою залежно від методів аналізу та порогових значень) і пов'язана з низькою якістю життя, зниженим соціально-економічним потенціалом і, що найважливіше, підвищеним ризиком розвитку явної ПЕ з часом. Прихована ПЕ може вплинути на прогресування ЦП і загальну виживаність. Для розрахунку ризику ПЕ під час подальшого спостереження використовують генетичне оцінювання ризику, що поєднує попередні напади явної ПЕ, генетичний профіль і печінкову дисфункцію.

Розповсюдженість легких когнітивних порушень у пацієнтів віком понад 60 років становить до 20%. ПЕ може виникнути у 50% пацієнтів із ЦП після проведення транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного стентування (TIPS). Частоту виникнення ПЕ можна суттєво знизити приблизно до 18% за допомогою стент-графтів, покритих політетрафторетиленом, розміром 8 мм.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

ПЕ є серйозним і часто важким ускладненням, що потребує екстреного лікування для запобігання погіршення стану пацієнта. Доцільність визначення ПЕ у пацієнтів із ЦП зумовлена необхідністю своєчасного виявлення і корекції когнітивних порушень, покращення прогнозу, оцінювання потреби в трансплантації печінки (ТП) та оптимізації лікування. Раннє виявлення ПЕ дає змогу покращити якість життя пацієнта і мінімізувати ризик розвитку серйозних ускладнень, пов'язаних із ЦП.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Первинна медична допомога

Профілактика

Положення протоколу. Профілактичні заходи спрямовані на раннє виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем ознак прихованої ПЕ та своєчасне направлення пацієнта до гастроентеролога для встановлення діагнозу та призначення відповідного лікування.

Первинна профілактика передбачає уникнення факторів, що прискорюють або провокують розвиток ПЕ у пацієнтів із ЦП.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасне виявлення, встановлення діагнозу та раннє призначення терапії з корекцією способу життя із залученням пацієнта та його родини підвищує його працездатність і запобігає ускладненням.

Ознаки прихованої ПЕ і легких когнітивних порушень з етіологією, що відрізняється від печінкової дисфункції, суттєво перетинаються. Легкі когнітивні порушення можуть проявлятися порушеннями пам'яті або розладами уваги, виконавчої функції, навчання, мови, сенсомоторного функціонування або соціальної когніції, які зазвичай помітні впродовж щонайменше 6 місяців на відміну від когнітивних порушень прихованої ПЕ, що часто змінюються. Корекція способу життя – обов'язковий складник лікування і профілактики розвитку ПЕ.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Своєчасне виявлення груп ризику щодо хронічних захворювань печінки – осіб, які мають загрозу розвитку ПЕ, – на підставі вивчення анамнезу для своєчасної діагностики і лікування прихованої (мінімальної) ПЕ.
- Надання інформації пацієнтам стосовно факторів ризику, що прискорюють/провокують, впливають на виникнення та прогресування ПЕ: закрепу, шлунково-кишкової кровотечі, інфекцій, гіпонатріємії та зневоднення/передозування діуретиками.

Діагностика

Положення протоколу. Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем ознак ПЕ і передбачають неінвазивні методи дослідження та направлення пацієнта до гастроентеролога для встановлення/підтвердження діагнозу.

Обґрунтування. Надзвичайно важливим є раннє виявлення ознак ПЕ із застосуванням доступних психометричних тестів, що дасть змогу своєчасно встановити діагноз ПЕ і призначити лікування.

До особливостей прихованої ПЕ належить дефіцит уваги, порушення концентрації, зорово-просторової орієнтації та координації, швидкості та точності моторних функцій. Тому існує ймовірний збіг у симптоматиці із легкими когнітивними порушеннями, однак є і деякі відмінності. Зокрема, у пацієнтів із прихованою ПЕ зберігається мовлення, як і пам'ять, а зміни, пов'язані зі швидкістю та точністю моторики, не є типовими для мінімальної когнітивної дисфункції. Легкі когнітивні порушення є проміжним станом між нормальним процесом старіння і деменцією. Оскільки супутні захворювання часто трапляються у пацієнтів із ЦП, особливо у літніх людей, патологічні результати психометричних тестів не можна інтерпретувати виключно як критерій прихованої ПЕ. Слід розглянути можливість перетину між собою супутніх захворювань, а діагноз прихованої ПЕ варто переглянути в контексті відповіді на терапію ПЕ.

Необхідні дії

Обов'язкові

- У разі виявлення ознак ПЕ у пацієнта із встановленим діагнозом ЦП передбачено:
  – збір скарг (зокрема з'ясування наявності розладів сну, марення), анамнестичних даних щодо перебігу хронічного захворювання печінки і фізикальне обстеження;
  – лабораторні та інструментальні дослідження (див. розділ IV).
- У пацієнтів із ЦП та відсутністю в анамнезі явної ПЕ скринінг на приховану ПЕ слід проводити за допомогою неінвазивних психометричних тестів (тест чисел, на найменування тварин).
- Перед застосуванням будь-якого із психометричних тестів необхідно виключити наявність інших факторів, що впливають на центральну нервову систему: органічних захворювань головного мозку, психічних розладів, захворювань обміну речовин, деменції.

Бажані

- Визначення рівня аміаку в крові (його рівень не завжди корелює з клінічними проявами ПЕ на ранніх стадіях).

Лікування

Положення протоколу. Лікування ПЕ у пацієнтів із ЦП призначає гастроентеролог та/або інші фахівці, які беруть участь в наданні медичної допомоги пацієнтам із ПЕ.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі можуть призначати заходи з корекції способу життя та усунення наявних факторів ризику прогресування ПЕ, симптоматичне лікування, контролювати виконання призначеного гастроентерологом лікування.

Обґрунтування. Своєчасне виявлення ознак ПЕ на стадії прихованої (мінімальної) та призначення комплексної немедикаментозної та медикаментозної терапії пацієнтам із ПЕ, дотримання лікування і динамічне спостереження стану пацієнта знижують темпи прогресування захворювання, ризик розвитку ускладнень і смертність.

Основним втручанням у пацієнтів із наявною ПЕ є пошук та корекція будь-яких факторів ризику. Це завжди передує специфічному лікуванню ПЕ, і до 90% пацієнтів можуть одужати від епізодичної маніфестної ПЕ завдяки корекції одного або декількох таких факторів.

Усі класичні ознаки декомпенсації ЦП, серед них і ПЕ, індивідуально й адитивно пов'язані з підвищеною смертністю, хоча найсильніший зв'язок саме з ПЕ.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Пацієнта з підозрою щодо ПЕ потрібно направити до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, для підтвердження діагнозу ПЕ і проведення відповідних лікувальних заходів.
- У пацієнтів із ПЕ слід контролювати прогресування основного захворювання печінки, виявляти і контролювати фактори ризику.
- Надати пацієнту рекомендації щодо корекції способу життя (відмова від вживання алкоголю, куріння, нормалізація маси тіла), режиму харчування (адекватне вживання білка, уникнення вживання переробленої їжі, цукрів, солодких напоїв із фруктозою, солоної їжі), режиму праці та відпочинку.
- Сприяти тому, щоб пацієнт виконував план лікування, призначений гастроентерологом або іншим фахівцем залежно від характеру основних проявів захворювання та його ускладнень.

Подальше спостереження

Положення протоколу. Пацієнт із ЦП перебуває на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря, який веде необхідну медичну документацію, сприяє виконанню

пацієнтом рекомендацій фахівців і проводить моніторинг стану для попередження або запобігання прогресуванню захворювання.

Обґрунтування. Наявність портосистемних шунтів сприяє виникненню ПЕ та асоціюється з тяжчими формами. У разі виникнення епізоду ПЕ слід враховувати тяжкість психічних змін, наявність будь-яких факторів ризику і портосистемних шунтів, оскільки вони впливають на діагностику та лікування.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Надання пацієнтам інформації щодо тактики спостереження за перебігом ПЕ для підвищення прихильності до лікування.
- Забезпечення належного документування стану пацієнта, дотримання плану лікування і спостереження.

Спеціалізована медична допомога

Діагностика

Положення протоколу. Діагноз ПЕ встановлює/підтверджує гастроентеролог на основі даних анамнезу і фізикального обстеження, неінвазивних психометричних тестів, інструментальних і біохімічних досліджень.

Обґрунтування. Наявність портосистемних шунтів сприяє виникненню ПЕ та асоціюється з тяжчими формами. Якщо виникає епізод ПЕ, слід урахувати тяжкість психічних змін, наявність будь-яких ідентифікованих факторів ризику і портосистемних шунтів, адже вони впливають на діагностичну точність і лікування.

Класифікація ПЕ базується на тяжкості основного захворювання печінки та/або наявності портосистемного шунтування, тяжкості та тривалості психічних змін і наявності будь-яких ідентифікованих факторів, здатних провокувати/прискорювати ПЕ.

ПЕ слід кваліфікувати як тип С у пацієнтів із ЦП. Явну ПЕ вважають рецидивною, якщо впродовж 6 місяців трапляються ≥ 2 напади, а персистувальною ПЕ вважають за умови, якщо між нападами показники пацієнта не вертаються до первинного рівня.

За ступенем тяжкості ПЕ поділяють на приховану (незначні ознаки/симптоми або їх відсутність, однак наявні відхилення від норми результатів нейропсихологічних та/або нейрофізіологічних тестів) та маніфестну (ступені II або вище згідно з критеріями West Haven). Критерії West Haven, наведені в таблиці 3 розділу IV, слід використовувати для стадіювання ПЕ, коли наявна принаймні тимчасова дезорієнтація (тобто за оцінкою West Haven ≥ 2). Для пацієнтів, у яких відсутні нейропсихіатричні порушення або вони легкі (тобто не відповідають критеріям діагностики ступеня ПЕ ≥ 2 на основі критеріїв West Haven), слід використовувати нейропсихологічне/нейрофізіологічне або терапевтичне тестування для діагностики прихованої ПЕ. У пацієнтів із критеріями ступеня III-IV за шкалою West Haven для оцінювання слід додати шкалу ком Глазго.

Диференційна діагностика ПЕ необхідна для виключення інших причин виявлених змін, викликаних інфекційними захворюваннями (інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія), порушеннями перфузії (інсульт, інфаркт міокарда), неврологічними захворюваннями (субдуральна гематома) та деякими іншими.

Пацієнти з підозрою на ПЕ мають пройти таке ж стандартизоване діагностичне оцінювання, як і будь-які інші пацієнти зі зміненою свідомістю. Це обумовлено наявністю позапечінкових причин гострої енцефалопатії у 22% пацієнтів із захворюваннями печінки та підозрою на ПЕ. Окрім справжньої печінкової коми, спричиненої прогресуючим некрозом гепатоцитів печінки, можлива псевдопечінкова кома, яка виникає внаслідок гіповолемії. Відрізнити її від справжньої коми досить складно.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Збір анамнезу; фізикальне обстеження; оцінювання характерних симптомів, пов'язаних із прогресуючим захворюванням печінки; неспецифічних симптомів, що вказують на можливість розвитку ПЕ, та факторів, здатних прискорити/провокувати розвиток ПЕ.
- Які лабораторні та інструментальні дослідження слід призначити – див. розділ IV.
- Оцінювання ступеня астериксису здійснюють відповідно інформації, наведеної в таблиці 2 розділу IV.
- Класифікацію ПЕ залежно від основного захворювання, ступеня тяжкості та за перебігом здійснюють відповідно до таблиці 1 розділу IV.
- Визначення ступеня ПЕ здійснюють згідно із шкалою West Haven.
- Конкуруючі критерії ISHEN, які протиставляють приховану та виражену ПЕ, наведено в таблиці 3 розділу IV.

Бажані

- За необхідності пацієнта направляють на консультацію до невролога, кардіолога, пульмонолога, дієтолога, хірурга-трансплантолога, психіатра, анестезіолога у разі тяжкого перебігу ПЕ.

Лікування

Положення протоколу. Лікування ПЕ у пацієнтів із ЦП призначає гастроентеролог та інші фахівці, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам із ЦП. Воно передбачає поєднання медикаментозних, немедикаментозних засобів (заходи з корекції способу життя, симптоматичне лікування), хірургічного лікування (TIPS).

Обґрунтування. Прихована ПЕ є значним фактором ризику для розвитку маніфестної ПЕ та добре реагує на терапію, скеровану на ПЕ.

У пацієнтів, у яких заплановано нетермінову TIPS, слід ретельно оцінити наявність та/або наявність в анамнезі явної та прихованої ПЕ. Один епізод ПЕ не є абсолютним протипоказанням, особливо якщо він виникає внаслідок кровотечі.

Успіх специфічного лікування ПЕ залежить від лікування факторів ризику. Декілька з них, наприклад, інфекція та кровотеча, асоціюються з підвищеною смертністю, а їх ефективний менеджмент може покращити прогноз у пацієнтів із явною ПЕ.

У пацієнтів з маніфестною ПЕ в анамнезі з покращенням функції печінки та харчового статусу, в яких зазначені фактори перебували під контролем, можливість припинення анти-ПЕ-терапії слід розглядати індивідуально.

У пацієнтів з ПЕ не рекомендовано рутинне застосовування добавок із цинком. Пацієнти з ПЕ, у яких є ознаки або підозра на наявність вітамінної/мікроелементної недостатності, мають отримати її терапевтичну корекцію, оскільки вона може ускладнювати перебіг ПЕ.

Лікування супутніх станів, таких як інфекції, кровотечі в шлунково-кишковому тракті або порушення водно-електролітного балансу, є важливою частиною терапії. Пацієнти з ПЕ часто мають підвищену сприйнятливість до інфекцій.

Важливо швидко діагностувати і лікувати інфекції, оскільки вони можуть погіршити клінічний стан. Жоден маркер не може ідентифікувати пацієнтів, які отримають користь від лікування у відділенні інтенсивної терапії, таке рішення залежить від клінічного оцінювання.

Швидке видалення крові з шлунково-кишкового тракту і швидке усунення закрепів покращують одужання після епізоду маніфестної ПЕ.

Патофізіологія будь-якого ступеня ПЕ є однаковою. Різницю між незначними когнітивними порушеннями, виявленими клінічно (ступінь I), і порушеннями, що потребують проведення тестів для їх виявлення (мінімальні), часто складно встановити. Це може спонукати обидва стани розглядати як одне ціле (прихована ПЕ), зокрема щоб почати лікування.

Існують докази позитивного впливу анти-ПЕ-стратегій на нейропсихологічні та нейрофізіологічні характеристики пацієнтів. Однак немає надійних даних, які б свідчили, що лікування прихованої ПЕ також призводить до зниження ризику розвитку маніфестної ПЕ.

Обмеження споживання білка не має переваг щодо клінічного перебігу гострої ПЕ і може посилити катаболізм білка, що доводить важливість забезпечення його адекватного споживання у цих пацієнтів.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Лікування призначають з урахуванням визначеного типу ПЕ залежно від основного захворювання, ступеня тяжкості згідно зі шкалою West Haven та за перебігом. Воно передбачає застосування медикаментозної терапії, немедикаментозних методів (корекції способу життя, дієти та режиму харчування), хірургічного лікування й окремо, і у поєднанні.
- Пацієнти з маніфестною ПЕ 3-го та 4-го ступеня мають ризик аспірації. Їх слід лікувати у відділенні інтенсивної терапії.
- Пацієнту потрібно надати інформацію щодо можливих втручань та очікуваних ризиків лікування.
- Надати рекомендації щодо корекції способу життя, режиму харчування, корегувати порушення харчування і підтримувати оптимальний рівень білка в раціоні, надавати перевагу молочно-рослинній дієті; не слід обмежувати споживання білка у пацієнтів із ЦП із мінімальною та I-II стадією ПЕ.
- Коли необхідно обмежити білок, використовують спеціалізовані амінокислотні добавки з розгалуженими боковими ланцюгами для підтримки належної функції організму.

Бажані

- Пацієнтів із паркінсонізмом на фоні ЦП слід тестувати на терапію дофамінергічними лікарськими засобами.

Подальше спостереження

Положення протоколу. Пацієнт із ЦП перебуває на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря та/або гастроентеролога (залежно від контрольованості захворювання) впродовж усього життя.

Обґрунтування. У пацієнтів із ЦП та його ускладненнями слід регулярно оцінювати загальний стан, контролювати формування ускладнень для ухвалення рішення щодо необхідності посилення лікування або можливості обережного зменшення його інтенсивності, коли захворювання стає контрольованим.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Для ефективного моніторингу динаміки стану пацієнта необхідні огляди гастроентеролога залежно від ступеня тяжкості ПЕ.
- У разі погіршення стану, пов'язаного з прогресуванням ПЕ, показана госпіталізація в спеціалізоване відділення ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам із ПЕ.
- Пацієнтам із ПЕ (прихованою, I-II ступеня) не слід обмежувати споживання білка, за наявності ознак або підозри на вітамінну та/або мікроелементну недостатність проводити терапевтичну корекцію.
- Вторинна медикаментозна профілактика ПЕ передбачає призначення:
  – лактулози після першого епізоду маніфестної ПЕ у добовій дозі, що забезпечує 2-3 м'яких випорожнень на добу;
  – рифаксиміну на фоні прийому лактулози за умови понад одного додаткового епізоду маніфестної ПЕ в межах 6 місяців після першого епізоду та за наявності попередніх епізодів ПЕ перед нетерміновим встановленням TIPS.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Діагностика та диференційна діагностика

Збір анамнезу

Детальний збір анамнестичних даних включає оцінювання специфічних скарг і розладів, ретельний об'єктивний огляд пацієнта й оцінювання даних анамнезу і динаміки лабораторних та інструментальних даних. Специфічні скарги, які можуть бути пов'язані із ПЕ, включають слабкість, швидку втомлюваність, нездужання, зниження когнітивних можливостей (уваги, пам'яті), наявність чинників ризику (інфекції, кровотечі, закреп тощо), порушення свідомості, зміни особистості (апатія, роздратованість, нестриманість), порушення режиму сну – сонливість удень, неадекватну поведінку, виявлення дезорієнтації та астериксису.

Фізикальне обстеження у разі підозри на ПЕ включає:

- загальний огляд пацієнта (характер поведінки, тремор, мимовільні рухи пальців, птоз повік, порушення мови та зору);
- огляд шкірних покривів (стан і колір);

Продовження на стор. 26.

Ускладнення цирозу печінки: печінкова енцефалопатія

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 24.

- огляд та пальпацію передньої черевної стінки, визначення утворень, що пальпуються;
- обстеження серцево-судинної системи, визначення пульсу, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, температури тіла;
- перкусію та аускультацію органів дихання і серця;
- перкусію та пальпацію печінки, визначення маси тіла і розрахунок її індексу маси.

Також фізикальне обстеження передбачає оцінювання таких параметрів:

- клінічних симптомів (порушення свідомості до коми, загальмованість, дезорієнтація, астериксис);
- порушень моторної функції (гіпертонус, гіперрефлексія, позитивний рефлекс Бабінського);
- глибинні сухожильні рефлекси можуть бути зменшені та навіть зникати у разі коми, хоча пірамідні симптоми залишаються;
- зрідка може спостерігатися транзиторна локальна неврологічна симптоматика;
- екстрапірамідних проявів: гіпомімії, напруженості м'язів, брадикінезії, гіпокінезії, монотонності та уривання мови, тремору в разі хвороби Паркінсона та дискінезії зі зниженою кількістю свідомих рухів.

Лабораторні обстеження включають:

- загальний клінічний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі; СРБ; печінкові проби (аланінова амінотрасфераза, аспарагінова амінотрансфераза, білірубін, гамма- глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза;
- коагулограму, протромбіновий індекс, білок та фракції, креатинін;
- специфічні дослідження для виявлення етіології, якщо їх не виконали на попередніх етапах.

Діагностичне обстеження може включати також:

- аналізи крові на глюкозу, електроліти, на маркери запалення (СРБ);
- аналіз на рівень алкоголю;
- аналіз на рівень аміаку в крові (особливо у пацієнтів із делірієм та енцефалопатією);
- визначення тиреотропного гормону;
- візуалізацію головного мозку;
- скринінг на психоактивні речовини.

Інструментальні дослідження:

- за необхідності для виключення менінгіту або енцефаліту провести люмбальну пункцію;
- електроенцефалограма для виключення несудомних нападів;
- комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія головного мозку (у разі діагностичних сумнівів або відсутності відповіді на лікування);
- неінвазивні психометричні тести (тест на портосистемну енцефалопатію, що складається з п'яти письмових субтестів для оцінювання швидкості когнітивної і психомоторної діяльності та візуально-моторної координації – «психометричний тест ПЕ»: тест зв'язку чисел, на найменування тварин, «цифра – символ», повторення ліній, зміни почерку);
- шкали West Haven і Глазго;
- шкала Child Turcotte Pugh;
- шкала MELD;
- тест Струпа (протиставлення зорового та логічного сприйняття кольору).

Бажано провести оцінювання пацієнтів із підозрою на ПЕ за додатковими тестами:

- на критичну частоту;
- тест на час безперервної реакції передбачає повторну реєстрацію моторної реакції (натискання кнопки) у відповідь на стимули (через навушники);
- інгібіторного контролю – комп'ютеризований тест для оцінювання уповільнення реакцій і короткочасної пам'яті;
- SCAN – комп'ютеризований тест, що дає змогу виміряти швидкість і точність виконання складного завдання на розпізнавання цифр.

Потрібно враховувати супутні розлади, які можуть проявлятися як симптоми, характерні для ПЕ, а також фактори, що здатні провокувати виникнення ПЕ:

- інфекції;
- гіпонатріємія;
- порушення функції нирок;
- гіпо- або гіперглікемія;
- зловживання алкоголем або наркотичними засобами;
- внутрішньочерепна кровотеча;
- дефіцит тіаміну;
- недоїдання;
- гіпотиреоз.

Диференційний діагноз ще важливіший у контексті негативної або часткової відповіді на терапію ПЕ.

Найхарактернішим неврологічним симптомом при ПЕ є ляскальний тремор, відомий також як астериксис (табл. 1-3).

Таблиця 1. **Класифікація ПЕ (Рекомендації European Association for the Study of the Liver – EASL, 2022)**

Параметр класифікації	Характеристика
Залежно від основного захворювання	• тип А (гостра печінково-клітинна недостатність) • тип В (наявність портосистемного шунтування без значного захворювання печінки) • тип С (цироз печінки з портосистемним шунтом або без нього)
За ступенем тяжкості ПЕ	• прихований (незначні ознаки/симптоми або їх відсутність, але відхилення в нейропсихологічних та/або нейрофізіологічних тестах) • явний (ступінь II або вище відповідно до критеріїв West Haven).
За перебігом	• епізодична • рецидивна (більш ніж один епізод протягом 6 місяців) • стійка (відсутність повернення до нормального/первинного нейропсихіатричного стану між епізодами)

Таблиця 2. **Оцінювання астериксису**

Ступінь	Астериксис
0	Немає
1	Нечастий ляскальний тремор (1-2 рухи за 30 с)
2	Нерегулярний тремор (3-4 рухи за 30 с)
3	Частий тремор (5-10 рухів за 30 с)
4	Майже постійний ляскальний тремор

Таблиця 3. **Ступені ПЕ згідно зі шкалою West Haven і конкуруючі критерії ISHEN, які протиставляють приховану і виражену ПЕ**

Критерії West-Haven, зокрема МПЕ	Критерії ISHEN	Опис	Запропоновані критерії
Печінкової енцефалопатії немає		• Відсутність енцефалопатії, відсутність історії хвороби	• За результатами тестування пацієнт здоровий
Мінімальна	**Прихована**	• Психометричні чи нейропсихологічні порушення без клінічних змін ментального статусу	• Абнормальні зміни у разі проведення психометричних тестів без клінічних проявів
Клас I		• Зазвичай втрата обізнаності • Ейфорія або тривога • Знижена концентрація уваги	• Порушення функції додавання чи віднімання • Порушення сну • Хоча пацієнт орієнтується в часі і просторі, у нього наявні деякі поведінкові/ когнітивні розлади
Клас II	**Наявна**	• Млявість і апатія • Дезорієнтація в часі • Очевидні поведінкові зміни • Неадекватна поведінка • Диспраксія • Астериксис	• Дезорієнтація в часі (принаймні три з наведених нижче критеріїв пацієнт вказує неправильно: день місяця, день тижня, місяць, пора року чи рік) ± інший із вказаних вище симптомів
Клас III		• Від сомноленції до напівступору • Відповідь на стимули • Сплутаність свідомості • Повна дезорієнтація • Дивна поведінка	• Дезорієнтація також у просторі (принаймні три з наведених нижче критеріїв пацієнт вказує неправильно: країна, область, місто чи село) ± інші зазначені вище критерії
Клас IV		• Кома	• Пацієнт не відповідає навіть на больові подразники

Пацієнтів із ПЕ не потрібно класифікувати з урахуванням етіології основного захворювання печінки. Однак такі етіологічні фактори, як алкоголь, токсичне ураження печінки (наприклад, передозування парацетамолом), вірусні гепатити В та С, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, можуть впливати на функціонування головного мозку через механізми, відмінні від безпосередньо пов'язаних із печінковою недостатністю. До того ж такі фактори, як цукровий діабет і вік, можуть підвищити ризик розвитку ПЕ.

Маніфестну ПЕ поділяють на епізодичну, рецидивну (більше ніж один епізод упродовж 6 місяців) або персистувальну (нейропсихічні показники не повертаються до показників норми/первинних значень між епізодами).

За основу класифікації ПЕ, наведену в таблиці 1, узято розлади свідомості, що проявляються періодичними станами ступору, сопору та подальшою комою. Перед переходом у кому спостерігаються певні зміни у психіці пацієнта, такі як збудження або депресія, неадекватна поведінка, тремор, мимовільні рухи пальців, атаксія мімічних м'язів, птоз повік, випадання язика з рота. Рідше виникають розлади сну, марення, порушення мови та зору.

Лікування

Корекція способу життя, дієти і режиму харчування

- Слід зменшити інтервал між прийомами їжі (три-п'ять на день) і рекомендувати пізній вечірній перекус для поліпшення загального балансу білка в організмі.
- Не слід обмежувати споживання білка у пацієнтів із цирозом із ПЕ, оскільки це посилює катаболізм білка. Добова квота білка має становити 1-1,5 г/кг маси тіла.
- Можна замінити тваринний білок рослинним і молочним за умови, що загальне споживання білка не порушується у пацієнтів із рецидивною/ персистувальною ПЕ.
- У пацієнтів із ЦП, які не переносять білок, слід застосовувати перорально рослинні білки або амінокислоти з розгалуженими бічними ланцюгами із розрахунку 0,25 г/кг маси тіла на добу для забезпечення достатнього рівня споживання білка впродовж тривалого часу (до 12 міс.).
- Не рекомендовано рутинне застосовування добавок із цинком.
- За наявності ознаки або підозри на недостатність вітамінів або мікроелементів необхідна їх терапевтична корекція.

Медикаментозна терапія

Пацієнтам із прихованою ПЕ слід призначити лактулозу та/або рифаксимін.

Лактулоза рекомендована як вторинна профілактика після першого епізоду маніфестної ПЕ, та її дозу слід титрувати до досягнення 2-3 випорожнень на добу.

Рифаксимін як допоміжний засіб до лактулози призначають для вторинної профілактики після понад одного додаткового епізоду явної ПЕ в межах 6 місяців після першого епізоду.

Рифаксимін призначають також як засіб для профілактики ПЕ у пацієнтів із ЦП та попередніми епізодами ПЕ перед нетерміновим встановленням TIPS.

Альбуміновий діаліз полегшує перебіг ПЕ у пацієнтів із печінковою недостатністю і маніфестною ПЕ, його можна розглянути як варіант лікування.

Пацієнтам із запланованою нетерміновою TIPS слід ретельно оцінити наявність і/або наявність в анамнезі явної та прихованої ПЕ. Один епізод ПЕ не є абсолютним протипоказанням, особливо якщо він виникає внаслідок кровотечі.

Хірургічне лікування

Облітерацію доступних портосистемних шунтів у пацієнтів із ЦП та рецидивною або постійною ПЕ (незважаючи на адекватне лікування) можна розглядати для стабільних пацієнтів з оцінкою < 11 за шкалою MELD.

Трансплантація печінки:

- пацієнти з рецидивною або персистувальною ПЕ – кандидати для ТП, а з першим епізодом маніфестної ПЕ мають бути направлені до центру трансплантації для визначення показань;
- пацієнти з термінальною стадією захворювання печінки та рецидивною або стійкою ПЕ, які не відповідають на інші методи лікування, мають пройти оцінювання щодо ТП;
- пацієнти з печінковою мієлопатією потребують якомога швидшого проведення ТП, оскільки немає іншого варіанта лікування.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього УКПМД засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. Під час розроблення і застосування клінічних маршрутів пацієнта (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, включених до КМП, і відповідність призначення лікарських засобів інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України – за посиланням http://www.drlz.com.ua/.

Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам із ЦП за наявності ПЕ.

Спеціалізована медична допомога

Терапевт, гастроентеролог, лікар-лаборант, лікар з ультразвукової діагностики, ендоскопіст; за необхідності – хірург, онколог, ендокринолог, ревматолог, рентгенолог, кардіолог, дієтолог; інші фахівці та середній медичний персонал, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із ЦП за наявності ПЕ.

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення): альбумін, лактулоза, рифаксимін.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря КМП із ПЕ.

Дані надають лікарі загальної практики – сімейні лікарі ЗОЗ, розташованих на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

2. Наявність у гастроентеролога КМП із ПЕ.

Дані надають гастроентерологи ЗОЗ, розташованих на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітного періоду.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначають для запобігання викривленню реальної ситуації.

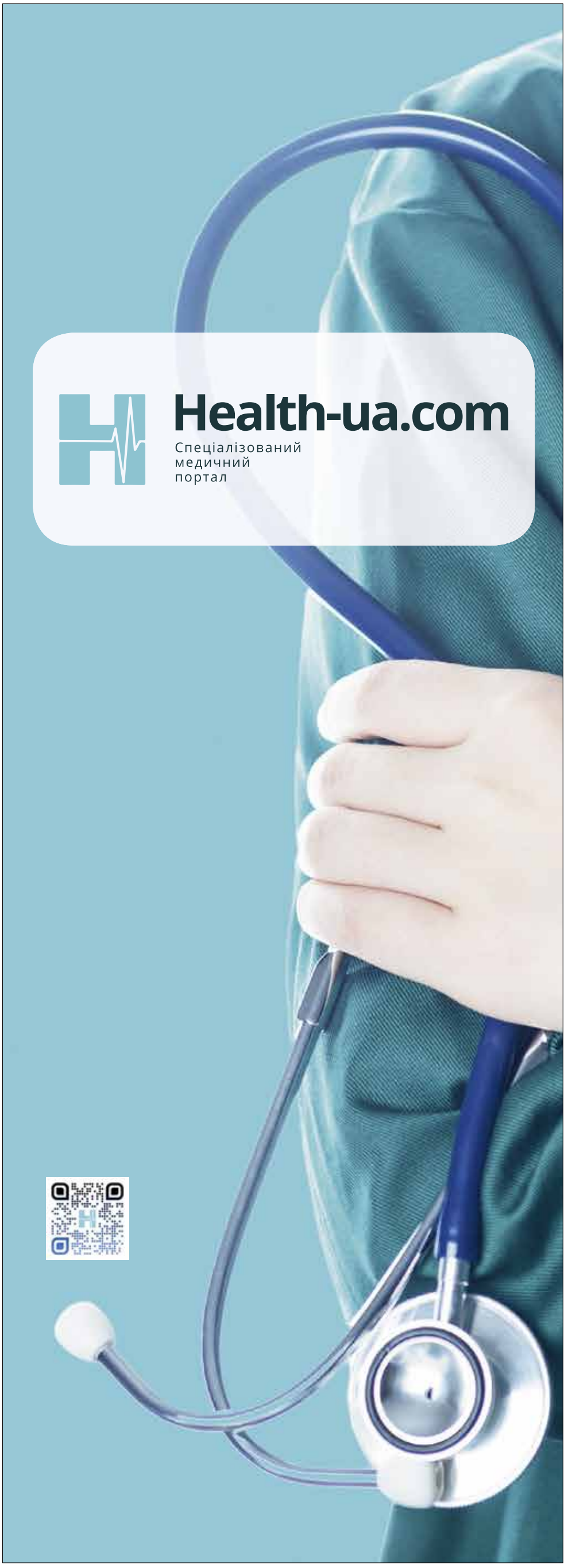
Дані надають ЗОЗ, де отримують медичну допомогу пацієнти із ПЕ, розташовані на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України
13 березня 2026 р. № 315
Дата наступного перегляду: 2030 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/2026/03/dn_315_13032026_dod_3.pdf

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (http://www.moz.gov.ua) та з Реєстру медико-технологічних документів (https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/).



Анальна карцинома

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Анальна карцинома (АК) – злоякісне новоутворення заднього проходу (ануса), що вражає слизову анального каналу (в різних його зонах) від зубчастої лінії до перианальної ділянки включно.
Цей уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги розроблено на основі сучасних принципів доказової медицини для покращення результатів надання медичної допомоги пацієнтам з АК для створення єдиної комплексної ефективної системи надання спеціалізованої онкологічної і, за необхідності, паліативної і симптоматичної допомоги пацієнтам з АК, а також їхньої реабілітації після проведеного спеціального протипухлинного лікування. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення цього захворювання та адекватного лікування дають змогу суттєво покращити результати лікування пацієнтів з АК, а також раціонально розподілити і оптимізувати витрати, пов'язані з його проведенням.

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

Діагноз: Анальна карцинома.

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

C21 Злоякісне новоутворення заднього проходу [ануса] та анального каналу.

Протокол призначений для: лікарів загальної практики – сімейних лікарів; онкологів; хірургів-онкологів; хірургів-проктологів; патологоанатомів; радіологів; лікарів із променевої терапії; лікарів, які провадять господарську діяльність із медичної практики як фізичні особи – підприємці; середнього медичного персоналу; інших медичних працівників, що беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з АК; керівників ЗОЗ різних форм власності та підпорядкування.

Мета протоколу

Визначення і розроблення комплексу заходів із профілактики, раннього та своєчасного виявлення, діагностики, лікування і, за необхідності, заходів симптоматичної та паліативної допомоги пацієнтам з АК; координація і стандартизація медичної допомоги на основі сучасних принципів доказової медицини.

Коротка епідеміологічна інформація

АК пов'язана з вірусом папіломи людини (ВПЛ) (анально-генітальні бородавки); наявністю в анамнезі раку шийки матки, вульви або піхви; імуносупресією після трансплантації солідних органів або інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ); онкогематологічними захворюваннями, аутоімунними порушеннями і курінням.

Особливо простежується взаємозв'язок між АК та стійкою інфекцією ВПЛ високого ризику (наприклад, ВПЛ-16; ВПЛ-18).

Пригнічення імунної системи через застосування імуносупресивних лікарських засобів або ВІЛ-інфекція, ймовірно, сприяють збереженню ВПЛ- інфекції анальної ділянки. Дослідження показали, що люди, які живуть із ВІЛ, мають приблизно у 15-35 разів вищу ймовірність діагностування анального раку порівняно із загальною популяцією.

АК (С21) – орфанне захворювання. У звіті GLOBOCAN за 2024 р. стандартизована частота для ануса міститься в діапазоні приблизно 0,8-2,4 на 100 000 залежно від регіону/статі. У підсумкових таблицях, які публікує Національний канцер-реєстр України, поєднано локалізації «пряма кишка + анус» (С19-С21) і нема окремої позиції для С21.

Порівняно з попередніми роками спостерігається приріст захворюваності та смертності пацієнтів із цією нозологією.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Діагноз «Анальна карцинома» встановлюють у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) або їхніх підрозділах, що надають спеціалізовану медичну допомогу, і проводять спеціальне протипухлинне лікування на основі гістологічного (цитологічного) висновку за матеріалами морфологічного дослідження біопсії післяопераційного матеріалу. Перед початком спеціального лікування проводять обстеження, щоб визначити ознаки злоякісного пухлинного росту та стадії захворювання.

Запідозрити АК може лікар будь-якої лікарської спеціальності на основі скарг пацієнта, характерних клінічних ознак, даних ендоскопічних і променевих методів діагностики. Ключове завдання лікарів первинної та спеціалізованої неонкологічної медичної допомоги – забезпечити якнайшвидше направлення пацієнтів із підозрою на АК до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, для підтвердження остаточного діагнозу або його виключення.

Після проведеного спеціального протипухлинного лікування пацієнти з АК перебувають під спостереженням і у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, й у ЗОЗ первинної медичної допомоги.

У разі прогресування захворювання, коли нема показань для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення, а також симптоматичного лікування згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України (МОЗ).

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі відіграють важливу роль в організації раннього (своєчасного) виявлення АК, інформуванні населення щодо ризиків її виникнення та заохоченні пацієнтів із групи ризику до участі у профілактичних обстеженнях, сприянні виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги пацієнтам, які хочуть перебувати вдома на термінальних стадіях захворювання.

Необхідно зазначити, що застосування деяких лікарських засобів (ЛЗ) у схемах хіміотерапії, що продемонстрували достатню ефективність у клінічних дослідженнях лікування пацієнтів з АК, в Україні може мати обмеження через відсутність відповідних показань для застосування у затверджених МОЗ інструкціях для медичного застосування цих ЛЗ. Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», використання незареєстрованих ЛЗ можливе в інтересах лікування особи лише за умови отримання письмової згоди та інформування пацієнта або його законного представника щодо цілей, методів, побічних ефектів, можливого ризику й очікуваних результатів щодо лікування.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Первинна медична допомога

Профілактика

Положення протоколу. Первинна профілактика АК включає попередження негативного впливу зовнішніх і внутрішніх канцерогенних факторів, перехід до збалансованого харчування, ведення здорового способу життя та підвищення стійкості організму до шкідливих факторів довкілля.

Вторинна профілактика АК передбачає раннє виявлення передпухлинних станів і захворювань, їх лікування та направлення пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, для призначення відповідного лікування.

Обґрунтування. Доведено, що заходи з профілактики захворювань, такі як імунізація, раннє виявлення передракових захворювань за допомогою періодичного скринінгу на метахронні злоякісні пухлини (наприклад, рак молочної залози, шийки матки або простати) у пацієнтів із групи ризику сприяють зменшенню захворюваності на АК.

Обговорення з пацієнтом важливості усунення факторів ризику під час кожного візиту є основою успішної профілактики.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Надавати інформацію пацієнтам щодо необхідності уникнення впливу факторів ризику розвитку АК, що пов'язані зі способом життя, проведення профілактичних заходів відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, затверджених МОЗ.
- Надавати рекомендації щодо необхідності проведення колоноскопії на основі стратифікації ризиків для пацієнтів із груп ризику.
- Проводити спостереження за пацієнтами з АК після спеціального лікування.
- Ведення моніторингу пізніх наслідків лікування раку анального каналу (пізня токсичність після опромінення таза може включати дисфункцію кишечника, тобто збільшення частоти випорожнень, нетримання калу, метеоризм, гострий позив до випорожнення), порушення функції сечовипускання та статевої дисфункції (імпотенція, диспареунія, зниження лібідо).

Бажані

- Пацієнтів, які пережили захворювання на рак анального каналу, під час візитів до сімейного лікаря слід обстежувати щодо дистресу і, за необхідності, направляти на консультацію до лікаря-психотерапевта.

Діагностика

Положення протоколу. Діагноз АК встановлюють у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Обґрунтування. Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем симптомів і ознак передракових захворювань прямої кишки за допомогою збору анамнезу і скарг пацієнта і направлення його до ЗОЗ/структурного підрозділу ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, для спростування або підтвердження діагнозу АК.

Анальна інтраепітеліальна неоплазія високого ступеня може бути попередником раку анального каналу, тому її вчасне виявлення і лікування може запобігти його розвитку.

Доведено, що підставами запідозрити діагноз АК можуть бути такі симптоми: стійкі або періодичні ректальні кровотечі або інші виділення з ануса, тривалі зміни функції кишечника, втрата ваги, залізодефіцитна анемія, загальні або локалізовані болі в животі. Поява у пацієнта таких скарг потребує термінового обстеження для підтвердження або спростування діагнозу АК.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Збір скарг і анамнестичних даних, спрямований на виявлення симптомів, що можуть вказувати на АК.
- Проведення фізикального обстеження пацієнта (див. розділ IV).
- У разі виявлення симптомів і ознак, що можуть вказувати на АК, направити пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, за місцем реєстрації або іншого ЗОЗ спеціалізованої онкологічної медичної допомоги – за бажанням пацієнта.
- Провести мінімальний перелік обстежень, результати яких додати до направлення пацієнта з підозрою на АК до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.
- Загальний аналіз крові.
- Біохімічний аналіз крові (рівень глюкози, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білок, креатинін, сечовина).

Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з АК здійснюють лише у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам

з онкологічними захворюваннями та забезпечені відповідним матеріально- технічним оснащенням і підготовленими фахівцями.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі можуть проводити заходи з корекції способу життя (відмова від вживання алкоголю та тютюну, дотримання режиму харчування, праці та відпочинку), симптоматичне лікування, контролювати виконання призначеного онкологом, хірургом-онкологом, хірургом-проктологом лікування.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасне виявлення і лікування передракових станів і своєчасне проведення спеціального протипухлинного лікування сприяють досягненню тривалої ремісії, подовженню загальної виживаності та покращенню якості життя пацієнтів.

Необхідні дії

Обов'язкові

- До встановлення або виключення діагнозу АК не проводити жодного лікування, за винятком невідкладної допомоги, якщо пацієнт її потребує.
- Під час обстеження і спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій онколога та інших фахівців.

Подальше спостереження

Положення протоколу. Пацієнт після спеціального протипухлинного лікування перебуває під спостереженням лікаря загальної практики – сімейного лікаря; онколога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій і призначень фахівців, зокрема плану спостереження. Своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність пацієнтів з АК.

Обґрунтування. Пацієнт після спеціального протипухлинного лікування під час спостереження отримує симптоматичне лікування, направлене на усунення патологічних симптомів; лікування інших захворювань і підтримку якості життя.

У пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів переважно вищий ризик рецидиву, ніж із раком із негативними лімфовузлами.

Окрім отримання симптоматичного лікування, пацієнтам проводять оптимальний контроль симптомів, надають психологічну, соціальну та духовну підтримку.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Пацієнтам, які перенесли спеціальне протипухлинне лікування, або особі, яка доглядає за пацієнтом, надавати інформацію щодо можливих віддалених побічних наслідків лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини.
- Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування і фізичних навантажень.
- У разі погіршення стану пацієнта, появи нових скарг або симптомів, прогресування захворювання терміново направити пацієнта на повторну консультацію до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, або провести консультацію із відповідними фахівцями за допомогою засобів телемедицини, якщо стан пацієнта не дає змоги самостійно звернутися до ЗОЗ.
- Пацієнтові із захворюванням, що прогресує, після завершення спеціального протипухлинного лікування надають адекватне знеболення, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я, затвердженими МОЗ.

Бажані

- Навчання навичок комунікації з особами, які хворіють на злоякісні новоутворення, під час курсів підвищення кваліфікації на базі спеціалізованого онкологічного закладу, розроблених на основі рекомендацій лікарів-психологів.
- Деякі форми психотерапії корисні особам, які хворіють на АК, оскільки мають позитивний вплив на якість їхнього життя і, ймовірно, на загальне лікування.
- За можливості, пацієнтів направляють до спеціалізованих реабілітаційних установ.

Спеціалізована неонкологічна медична допомога

Діагностика

Положення протоколу. Діагноз АК встановлюють у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, на підставі гістологічного висновку за матеріалами морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів або пухлинного утворення і стадіювання пухлинного процесу. Саме морфологічна форма визначає вибір методів спеціального лікування.

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

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

Необхідні дії

Обов'язкові

- Детальний збір скарг і анамнестичних даних, серед них тривалість захворювання та його симптоми, їхній розвиток; інформація щодо попереднього протипухлинного лікування, хірургічних втручань і перенесених хвороб.
- Фізикальне обстеження включає загальний огляд пацієнта; визначення маси тіла і розрахунок її індексу, вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), температури тіла, частоти дихання (ЧД), зросту, повний огляд шкірних покривів і слизових із пальпацією та оцінюванням розміру регіонарних лімфатичних вузлів, пальцеве дослідження прямої кишки, обстеження ніг (трофічні язви, варикозне розширення вен), аускультацію серця і легень, пальпацію живота.
- Жінок (через ризик співіснування раку статевих органів) слід направити на гінекологічне обстеження із забором матеріалу для цитологічного дослідження.
- Лабораторне дослідження включає загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, загальний аналіз сечі.
- Визначення групи крові, резус-фактора, серологічних маркерів сифілісу, вірусного гепатиту В і С, ВІЛ-статусу.
- Інструментальні дослідження: електрокардіографія (ЕКГ); рентгенографія органів грудної клітки у двох проєкціях.

Бажані

- Фіброколоноскопія з біопсією пухлини і морфологічним дослідженням матеріалу біопсії.
- За необхідності: ультразвукове дослідження (УЗД); комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів черевної порожнини, малого таза і заочеревинного простору.

Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з АК здійснюють лише у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасно розпочате спеціальне протипухлинне лікування сприяє одужанню пацієнтів з АК, досягненню тривалої ремісії, покращенню загальної виживаності та якості життя.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Після обстеження й у разі підозри на передракове або злоякісне захворювання анального каналу пацієнтів направляють до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.
- У разі виявлення іншого захворювання надають медичну допомогу згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я, затверджених МОЗ.
- У разі звернення пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним призначень онколога та інших фахівців, а також проводити огляд для виявлення ускладнень спеціального лікування.
- Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних наслідків спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології здійснюють відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, затверджених МОЗ.

Спеціалізована онкологічна медична допомога

Діагностика

Положення протоколу. Діагностика АК полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення. Обов'язковим є визначення поширеності пухлинного процесу і встановлення стадії захворювання.

У первинних пацієнтів вказують стадію захворювання і поширеність пухлини відповідно до класифікації АК за системою TNM восьмого перегляду (табл. 1.1 та 1.2).

Таблиця 1.1. **Класифікація АК за системою TNM восьмого перегляду (2017)**

T – первинна пухлина	
TX	Первинну пухлину неможливо оцінити
T 0	Відсутні докази первинної пухлини
Tis	Ураження плоского епітелію високого ступеня злоякісності (раніше термін «карцинома» *in situ*, хвороба Боуена, анальне інтраепітеліальне новоутворення II-III, інтраепітеліальне новоутворення ануса високого ступеня злоякісності)
T1	Пухлина розміром 2 см або менше
T2	Пухлина розміром понад 2 см, але не більше ніж 5 см
T3	Пухлина розміром понад 5 см
T4	Пухлина будь-якого розміру з інвазією в прилеглі органи, такі як піхва, уретра, сечовий міхур
N – регіонарні лімфатичні вузли	
NX	Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити
N0	Немає метастазів у жодному з лімфатичних вузлів
N1	Метастаз у паховий, мезоректальний або клубовий лімфатичні вузли
N1a	Метастаз у паховий, мезоректальний або клубовий лімфатичні вузли
N1b	Метастаз у зовнішні клубові лімфатичні вузли
N1c	Метастаз у зовнішні клубові лімфовузли з будь-якими N1 вузлами
M – віддалені метастази	
M0	Віддалених метастазів нема
M1	Віддалений метастаз
R – резидуальна пухлина	
R0	Повна резекція, краї гістологічно негативні, після резекції не залишилося пухлини
R1	Неповна резекція, краї гістологічно уражені, після резекції залишилися мікроскопічні ознаки пухлини
R2	Неповна резекція, уражені краї або після резекції залишилися видимі ознаки пухлини

Таблиця 1.2. **Стадіювання АК**

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія 1	T1	N0	M0
Стадія IIA	T2	N0	M0
Стадія IIB	T3	N0	M0
Стадія IIIA	T1- T2	N1	M0
Стадія IIIB	T4	N0	M0
Стадія IIIC	T3-T4	N1	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-який N	M1

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта, щоб оцінити протипоказання до застосування системного лікування (див. розділ IV).

Обґрунтування. Діагностичні заходи мають включати повний фізикальний огляд пацієнта з детальним оглядом анальної ділянки, регіонарних лімфатичних вузлів і пальцевим дослідженням прямої кишки.

Продовження на стор. 30.

Анальна карцинома

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 28.

Анатомічно анальна ділянка складається з анального каналу, який є більш проксимальним відділом анальної ділянки, і перианальної зони. Отже, анальний рак поділяють на дві категорії. Рак анального каналу визначають як пухлину, що розвивається зі слизової, яку не можна повністю пропальпувати під час обережного натискання на сідниці під час огляду.

Перианальний рак – це пухлини, які:

1) виникають усередині шкіри, дистальніше або у місці плоскоклітинного слизово-шкірного з'єднання (їх можна повністю візуалізувати під час огляду);
2) містяться в межах 5 см від ануса.

Основними заходами в діагностиці АК є морфологічне дослідження і стадіювання, оскільки саме морфологічна форма пухлини визначає вибір методів спеціального протипухлинного лікування. Біопсію потрібно виконувати в кабінетах, де є підготовлені фахівці та інструментарій для прицільної біопсії.

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

Необхідні дії

Обов'язкові

- Збір скарг тіанамнестичних даних, серед них тривалість і симптоми захворювання, їхній розвиток; терапія, яку проводили від початку захворювання; перенесені захворювання, хірургічні втручання, попереднє протипухлинне лікування.
- Фізикальне обстеження включає вимірювання АТ, ЧСС, температури тіла, ЧД, зросту і маси тіла, повний огляд шкірних покривів і слизових із пальпацією та оцінюванням розміру регіонарних лімфатичних вузлів, пальцеве дослідження прямої кишки, обстеження ніг (трофічні язви, варикозне розширення вен), аускультацію серця і легень, пальпацію живота.
- Оцінювання загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG проводити відповідно до інформації, наведеної у таблиці 2 розділу IV.
- Якщо АК вперше діагностовано, проводять обстеження, перелічені на панелі 2 розділу IV.
- Лабораторні дослідження (за необхідності або у разі непроведення на попередньому етапі діагностики):
  – загальний аналіз крові;
  – біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, пряма і непряма фракція, загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, АЛТ, АСТ, амілаза), коагулограма (серед них Міжнародне нормалізоване відношення);
  – загальний аналіз сечі;
  – визначення групи крові, резус-фактора, проведення серодіагностики сифілісу, вірусного гепатиту В і С, ВІЛ (за попередньою згодою пацієнта).
- Інструментальні дослідження:
  – колоноскопія з біопсією пухлини і морфологічним дослідженням матеріалу біопсії;
  – тонкоголкова аспіраційна біопсія пахових вузлів (якщо є підозри на метастазування пухлини в ці вузли);
  – в усіх випадках місцевопоширеної АК призначають МРТ із внутрішньовенним (в/в) контрастуванням, за неможливості або наявності протипоказань до виконання МРТ – трансректальне УЗД;
  – якщо є підозра на значну поширеність процесу, проводять КТ/МРТ, спіральну КТ органів грудної, черевної порожнини і порожнини малого таза з в/в контрастуванням.
- Стадіювання (визначення ступеня розповсюдження пухлинного процесу) здійснюють за системою TNM (табл. 1.1 та 1.2).
- Консультації фахівців за необхідності.

Бажані

- Ендоскопічне УЗД.
- За можливості, для верифікації стадії перед лікуванням позитронно емісійну томографію поєднати з КТ (ПЕТ-КТ).
- Консультація фахівця з репродуктивної медицини щодо питання збереження фертильності перед спеціальним протипухлинним лікуванням за бажанням пацієнта.

Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтам з АК проводить онколог, хірург-онколог, хірург-проктолог. Його призначають залежно від поширеності пухлинного процесу (стадії), загального стану пацієнта, віку, супутньої патології. Воно полягає у застосуванні нехірургічних методів: променевої терапії (ПТ), хіміотерапії, таргетної терапії, імунотерапії та хірургічних методів лікування.

Обґрунтування. Розроблення індивідуального плану лікування і якісне проведення кожного його етапу запобігають виникненню раннього рецидиву й ускладнень, пов'язаних із лікуванням.

Спеціальне лікування для неметастатичної та метастатичної АК має суттєві тактичні відмінності в плануванні його алгоритму.

Найбільш поширені локалізації метастазів раку анального каналу поза межами таза – це печінка, легені та заочеревинні лімфатичні вузли, хоча лише у 10-20% пацієнтів з АК діагностують метастази поза межами таза. Паліативну ПТ можна проводити із застосуванням хіміотерапії для місцевого контролю об'єму симптоматичного первинного раку.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Перед початком лікування ознайомити пацієнта з АК із переліком можливих втручань, обґрунтуванням їх застосування й очікуваними ризиками.
- Вибір спеціального протипухлинного лікування пацієнта з АК здійснювати залежно від стадії захворювання, локалізації пухлини, віку пацієнта і його загального стану, наявності супутньої патології.
- Перед початком ПТ пацієнтів консультують щодо ризиків безпліддя і надають інформацію щодо зберігання сперми та яйцеклітини або тканини яєчника.
- ПТ проводять відповідно до принципів її застосування у пацієнтів з АК (див. розділ IV).
- Пацієнток консультують щодо ризиків ранньої менопаузи, викликаної лікуванням, та зміни функції статевої системи.
- Хірургічне лікування (локальне видалення) пухлини з адекватними краями проводять у таких випадках:
  – поверхнево-інвазивний рак анального каналу, який визначають як такий, що може бути повністю видалений, з інвазією ≤ 3 мм базальної мембрани і максимальним горизонтальним поширенням ≤ 7мм (T1, NX);
  – T 1, N0, добре диференційований перианальний рак або перианальний рак T2, N0, який не уражає сфінктер. У цьому разі рекомендовано запас меж в 1 см;
  – якщо межі (краї) недостатні – проводять повторне видалення або як альтернативний варіант лікування застосовують місцеву ПТ із безперервною інфузією 5-FU або без неї, капецитабін або 5-FU/цисплатин;
  – перианальні ураження лікують за допомогою локального видалення або застосування схеми хімієпроменевої терапії (ХПТ) залежно від клінічної стадії (розділ IV);
  – пацієнтам із підтвердженими біопсією ознаками місцеворецидивного або стійкого захворювання після первинного лікування необхідно виконати радикальне хірургічне видалення з дисекцією пахових лімфовузлів, якщо є клінічні ознаки метастазування;
  – пацієнтів із місцевопоширеним рецидивом у пахових лімфовузлах лікують за допомогою пахової лімфодисекції з розглядом ПТ із або без хіміотерапії, якщо попередньо ПТ на пахову ділянку не проводили;
  – пацієнтам з ознаками метастатичного захворювання поза межами таза потрібно проводити до двох ліній системної терапії відповідно до інформації, наведеної у таблиці 7 розділу IV.
- Черевно-промежинну екстирпацію (ЧПЕ) прямої кишки із подальшою колостомією проводять у разі лікування місцевого рецидиву; стійкого захворювання; пацієнтам із місцевопрогресуючим захворюванням, підтвердженим біопсією.
- Пацієнтам після оперативного втручання на прямій кишці надають пам'ятку для пацієнтів «Інструкція з тренування анального сфінктера» (панель 1).
- Пацієнтам із колостомою або ілеостомою надають відповідну пам'ятку.

Бажані

- За можливості, пацієнтам рекомендовано участь у клінічних дослідженнях.

Подальше спостереження

Положення протоколу. У зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву, метастазів та/або іншої пухлини пацієнти з АК перебувають під спостереженням лікаря загальної практики – сімейного лікаря з плановими оглядами у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, де вони отримували лікування, або за місцем реєстрації чи постійного проживання.

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

Необхідні дії

Обов'язкові

- Контроль і забезпечення дотримання плану спостережень пацієнтів з АК після завершення спеціального протипухлинного лікування (див. розділ IV).
- Після первинного лікування неметастатичного раку анального каналу пацієнти проходять обстеження обсягом пальцевого дослідження прямої кишки між восьмим і 12-м тижнями після завершення ХПТ, їх класифікують відповідно до наявності повної ремісії, стійкого або прогресуючого захворювання.
- Пацієнтам зі стійким захворюванням, але без ознак прогресування проводять обстеження через 4 тижні, щоб визначити, чи відбувається подальша регресія.
- Після лікування рецидиву в пахових лімфовузлах пацієнтам проводять пальцеве ректальне дослідження і пальпацію пахових лімфовузлів кожні 3-6 місяців протягом п'яти років; аноскопію кожні 6-12 місяців і щорічно КТ грудної клітки, черевної порожнини і малого таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту і МРТ черевної порожнини/таза з контрастом рекомендовано впродовж трьох років.
- У разі стійкого захворювання проводять повторні огляди із тримісячними інтервалами. Якщо біопсія підтвердила прогресування захворювання, призначають подальше інтенсивне лікування (див. розділ IV).
- У пацієнтів, які досягли повної ремісії без верифікації біопсією, якщо клінічних ознак захворювання нема, спостереження проводять відповідно до інформації, наведеної у таблиці 4 розділу IV.

Панель 1

Інструкція з тренування анального сфінктера

Пам'ятка для пацієнтів

Утримування вмісту прямої кишки відбувається завдяки групі м'язів, що стискають задній прохід. Найголовнішу роль відіграє зовнішній анальний сфінктер, що забезпечує вольове змикання і тонічне скорочення внутрішнього анального сфінктера. Певну роль у підсиленні функції анальних сфінктерів відіграють м'язи, що піднімають задній прохід. Всі вони належать до м'язів, що створюють так звану діафрагму малого таза.

Одразу після виконання таких оперативних втручань на прямій кишці, як низька передня резекція або проктектомія, відбувається зниження функціональної здатності зовнішнього анального сфінктера. Це порушення здебільшого має тимчасовий характер. Унаслідок ретельного виконання комплексу правильно обраних заходів із тренування вдається повністю ліквідувати нетримання сфінктера або значно покращити його функцію.

Пропонуємо комплекс фізичних вправ для якнайшвидшого відновлення функції прямої кишки, що розрахований на 3-6 місяців і спрямований на тренування анального сфінктера, сідничних м'язів і м'язів діафрагми таза. Вправи слід розпочинати через 5-6 днів після операції або щойно мине больовий синдром.

Вправа 1 (слід виконувати за допомогою лікаря на п'яту добу після операції). В пряму кишку хворого вводять вказівний палець у рукавичці та пропонують пацієнту по команді стискати і розслабляти анальний сфінктер. Мета вправи – імітація утримання вмісту прямої кишки. Ваш лікар-куратор визначить необхідний рівень стискання ануса.

Вправа 2. Повільно (на рахунок 1-2-3-4-5) втягуйте в себе анус. Утримуйте його у втягнутому стані ще протягом 1-2-3-4-5, а потім повільно розслабляйте також на рахунок 1-2-3-4-5. Повторювати 20 разів. Цю кількість вправ повторювати щогодини впродовж усього дня не менш ніж два-три тижні. Напруження м'язів має бути відчутним, але безболісним. На кожен третій день додавайте по одному комплексу, загалом має бути до 50 комплексів за один тренувальний раунд.

Вправа 3 («ліфт»). Несильно скорочуйте м'язи ануса і промежини («1-й поверх»), затисніть на 3-5 секунд, потім продовжуйте скорочення («2-й поверх»), потім знову утримуйте. Так потрібно пройти 4-5 «поверхів». І в зворотній послідовності – таке саме поетапне пересування вниз із затримкою на кожному «поверсі».

Вправа 4. Швидко стискайте і розслабляйте м'язи ануса. Повторювати 50 разів. Можна розпочинати з десяти разів, поступово збільшуючи кількість повторів. Вправи 2-4 можна виконувати у будь-якому положенні: сидячи, лежачи, стоячи. Не можна виконувати силові вправи.

Вправа 5. Стоячи із схрещеними ногами, ритмічно напружуйте м'язи сідниць і заднього проходу. Виконувати по 10-15 разів двічі-тричі на добу.

Вправа 6. Ходьба із схрещеними ногами і стиснутим зовнішнім анальним сфінктером певний обраний метраж (5-10 м) однією дистанцією вранці, в обід та ввечері. Додаємо щоденно 2-3 дистанції, до 50 дистанцій за один тренувальний раунд.

Додаткові рекомендації:

- підтримуйте гігієну перианальної зони і промежини. Не обмежуйтеся лише використанням туалетного паперу. Обов'язково підмивайтеся після кожної дефекації. Намагайтеся використовувати м'який багатошаровий туалетний папір і мило для інтимної гігієни;
- очисні клізми виконують із сьомої доби після операції в один і той самий час, що сприяє виробленню і відновленню ректального рефлексу, утворенню «ампули» в дистальній частині низведеної кишки і механічному очищенню низведеної кишки. Останнє особливо важливо в ранньому післяопераційному періоді, оскільки функція утримання в цьому періоді зменшена. Кількість води, яку вводять із клізмою, збільшувати від 100 мл до 1 л по мірі утримання цієї функції;
- дієта і режим харчування. Їжа має обов'язково містити продукти, що мають у складі клітковину; слід уникати продуктів, що провокують метеоризм. Їжу вживати лише у спеціально відведений час.

Таблиця 2. **Шкали Карновського й ECOG**

Індекс Карновського	Активність,%	Шкала ECOG-ВООЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	0
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але стан ближчий до нормального	1
Нормальна активність із зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Понад 50% денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги і медичного обслуговування	50	Потребує перебування в ліжку понад 50% денного часу	3
Особа з інвалідністю, що потребує спеціальної допомоги, зокрема медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але про смерть не йдеться	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Смерть	0		

Лабораторні та інструментальні методи обстеження

Лабораторні дослідження крові: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, пряма і непряма фракція, загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, АЛТ, АСТ, амілаза), коагулограма. Визначення групи крові, резус-фактора, серодіагностика сифілісу, діагностика вірусного гепатиту В і С, ВІЛ (за попередньою згодою пацієнта).

Загальний аналіз сечі: визначення глюкози, білка, реакції, питомої ваги, мікроскопічне дослідження осаду.

Дослідження калу на приховану кров, за показаннями.

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

Функціональна діагностика: ЕКГ-дослідження, вимірювання АТ і пульсу.

Інструментальні дослідження: рентгенографія грудної клітки у двох проєкціях, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини за підозри на гостру кишкову непрохідність, спричинену АК; ригідна ректосигмоскопія та/або колоноскопія з біопсією.

КТ: спіральна КТ органів грудної клітки, черевної порожнини і малого таза із в/в контрастом та МРТ органів малого таза.

Перелік обов'язкових і бажаних діагностичних заходів у разі первинно виявленої АК наведено на панелі 2.

Панель 2

Перелік діагностичних заходів у разі первинно виявленої АК

Обов'язкові:

- пальцеве ректальне дослідження;
- огляд пахових лімфатичних вузлів;
- у разі підозри на метастази в пахові лімфатичні вузли розглянути можливість проведення біопсії або тонкоголкової аспіраційної пункції;
- КТ грудної клітки/черевної порожнини + КТ або МРТ малого таза;
- гінекологічний огляд для жінок разом із скринінгом раку шийки матки;
- тестування на ВІЛ (якщо ВІЛ-статус невідомий);
- аноскопія.

Бажані:

- розглянути можливість проведення ПЕТ/КТ (за показаннями);
- обговорення ризику фертильності/ консультування відповідних фахівців.

Лікування

Стратегію лікування АК визначають залежно від результатів стадіювання, отриманих на діагностичному етапі. Її викладено у таблиці 3.

Таблиця 3. **Схема й обсяг стандартного лікування пацієнтів з АК**

Клінічна стадія	Дія	Первинне лікування	
T1, N0 Добре або помірно диференційована або **T2, N0** (що не поширюється на сфінктер)	Місцеве висічення	Адекватний край резекції	Спостереження
		Неадекватний край резекції	Повторне висічення, або ПТ ± 5-FU, або Капецитабін, або 5-FU/ цисплатин
T1, N0 Низькодиференційована, або **T2 – T4, N0,** або **Будь-яка T, N+**		5- FU + ПТ, або Капецитабін + ПТ, або 5-FU/цисплатин + ПТ	
Метастатична хвороба		Карбоплатин/паклітаксел ± ПТ, або FOLFOX ± ПТ, або FOLFCIS ± ПТ, або 5-FU /цисплатин ± ПТ, або Модифікований доцетаксел/ цисплатин/фторурацил (DCF)	

Локальне висічення первинної пухлини

Поверхнево інвазивна плоскоклітинна карцинома. Для повністю видаленої АК (під час біопсії) з інвазією базальної мембрани ≤ 3 мм і максимальним горизонтальним поширенням ≤ 7 мм локальне видалення з негативними краями є відповідним обсягом лікуванням.

Перианальний рак. АК T1N0 помірно або високодиференційована або селективна T2N0 плоскоклітинна карцинома перианальної ділянки може бути радикально видалена за допомоги локального висічення з краями в 1 см.

- Пацієнтам після лікування рецидиву в пахових лімфовузлах обстеження проводять відповідно до інформації, наведеної у таблиці 4 розділу IV.
- Проводять моніторинг пізніх наслідків лікування раку анального каналу. Пізня токсичність після опромінення таза може включати дисфункцію кишечника (збільшення частоти випорожнень, нетримання калу, метеоризм, гострий позив до випорожнень), порушення функції сечовипускання і статеву дисфункцію (імпотенція, диспареунія, зниження лібідо).
- Ведення форми первинної облікової документації із результатами проведених обстежень.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Діагностика

Анамнез

Під час збору анамнезу необхідно звернути увагу на наявність факторів ризику виникнення АК, захворювання на злоякісні пухлини кровних родичів, тривалі зміни у функціонуванні товстої кишки, раніше виконані лікувальні та діагностичні заходи, а також на участь пацієнта у скринінгу на АК.

Фізикальне обстеження

Під час обстеження пацієнта слід звернути увагу на наявність пальпованих утворень у черевній порожнині та прямій кишці, а також оцінити стан пахових і шийних лімфатичних вузлів і обов'язково провести ректальне і вагінальне обстеження. Для подальшого планування лікування обов'язково оцінити загальний стан пацієнта за допомогою шкал Карновського та ECOG (табл. 2).

Продовження на стор. 32.

Анальна карцинома

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 28.

Місцеве видалення можна розглянути для окремих випадків менших уражень Т 2:

- якщо пухлина утворює окреме ураження, що виникає з перианальної шкіри, яке чітко відокремлене від анального каналу;
- якщо видалення з негативним краєм можна виконати без порушення роботи сусідніх м'язів сфінктера;
- якщо немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів.

Принципи радикального хірургічного лікування АК

ЧПЕ прямої кишки – основний вид радикального хірургічного лікування, показаного у разі місцевопрогресуючого і рецидивного раку анального каналу або за наявності резидуальної пухлини після неоад'ювантної ХПТ.

Загальні принципи ЧПЕ подібні до застосовуваних у разі лікування раку дистальної частини прямої кишки і включають виконання тотальної мезоректумектомії. Пацієнтам, яким заплановано формування термінальної колостоми, необхідно надати пам'ятку щодо колостоми або ілеостоми.

ЧПЕ для анального раку може потребувати наявності ширших латеральних країв резекції.

Через потребу в опроміненні промежини у пацієнтів погано загоюється її рана, тому для реконструкції промежини використовують тканинні клапті, такі як вертикальний шкірно-м'язовий клапоть (з або без використання прямого м'яза живота).

Рецидив у пахових лімфовузлах

Пацієнтам, які вже отримали ПТ на пахову ділянку, слід провести лімфодисекцію пахових лімфовузлів (виконання пахової лімфаденектомії).

Видалення пахових лімфатичних вузлів можна проводити з або без ЧПЕ залежно від того, чи є захворювання ізольованим, чи поєднане з рецидивом/персистивною хворобою у ділянці первинного ураження.

Залежно від результатів неоад'ювантного лікування пацієнти підлягають спостереженню. За наявності персистивної (резидуальної) пухлини, виявлення локального рецидиву та/або метастатичної хвороби спеціальне лікування продовжують відповідно до інформації, наведеної у таблиці 4.

Таблиця 4. **Оцінювання результатів неоад'ювантного лікування через 8-12 тижнів і подальше спостереження**

Що в момент спостереження	Спостереження		Лікування	Спостереження	Подальше спостереження
Повна ремісія	Пальцеве ректальне дослідження кожні 3-6 місяців протягом 5 років. Пальпація пахових лімфовузлів кожні 3-6 місяців протягом 5 років. Аноскопія кожні 6-12 місяців протягом 3 років. КТ грудної клітки/черевної порожнини/малого таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту та МРТ черевної порожнини/малого таза з контрастом щорічно протягом 3 років (стадія II-III)	Місцевий рецидив	ЧПЕ прямої кишки	Пальпація пахового лімфовузла кожні 3-6 місяців протягом 5 років. КТ грудної клітки/черевної порожнини/малого таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту і МРТ черевної порожнини/малого таза з контрастом щорічно протягом 3 років	Метастатична хвороба (див. нижче)
		та/або		Пальцеве ректальне обстеження та пальпація пахових лімфовузлів кожні 3-6 місяців протягом 5 років. Аноскопія кожні 6-12 місяців протягом 3 років. КТ грудної клітки/черевної порожнини/малого таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту і МРТ черевної порожнини/малого таза з контрастом щорічно протягом 3 років	
		Рецидив у пахових лімфовузлах	Пахова лімфодисекція або проведення ПТ, якщо не було попередньої ПТ паху ± 5-FU Карбоплатин/Паклітаксел або 5- FU/цисплатин, якщо проводили попередню ПТ		
Метастатична хвороба		Карбоплатин/паклітаксел, або FOLFOX, або FOLFCIS, або 5-FU /цисплатин, або Модифікований доцетаксел/цисплатин/фторурацил (DCF)	Пембролізумаб	Пальцеве ректальне обстеження і пальпація пахових лімфовузлів кожні 3-6 місяців протягом 5 років. Аноскопія кожні 6-12 місяців протягом 3 років. КТ грудної клітки/черевної порожнини/малого таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту і МРТ черевної порожнини/малого таза з контрастом щорічно протягом 3 років	

Принципи проведення променевої терапії

Загальні принципи. У разі лікування АК ПТ модульованої інтенсивності (Intensity-Modulated Radiation Therapy – IMRT) має перевагу перед 3D-конформною ПТ. IMRT потребує досвіду і ретельного конструювання цілі, щоб уникнути зменшення місцевого контролю через так зване невлучання у ціль.

Під час лікування за допомогою IMRT і стереотаксичної ПТ тіла (Stereotactic body radiation therapy – SBRT) слід регулярно використовувати ПТ із візуальним контролем (Image-Guided Radiation Therapy – IGRT) із рентгенограмами в кіловольтах (кВ) або конусно-променеву КТ (cone-beam CT – CBCT).

Розглянути можливість проведення SBRT для пацієнтів з олігометастатичною хворобою.

Інформація про лікування

Моделювання. Після клінічного та радіологічного визначення стадії для планування променевого лікування провести моделювання на основі КТ. За наявності, ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ під час симуляції можуть бути корисними для визначення місцевих та регіональних цільових структур. Пацієнта можна моделювати в положенні лежачи на спині або животі, і кожен підхід у відповідних клінічних умовах має переваги. Положення лежачи на животі з фальшивою стільницею дає змогу краще уникати рухів тонкого кишечника і може бути корисним для людей з ураженням тазових лімфатичних вузлів.

Положення на спині зазвичай є більш відтворюваним із меншою варіабельністю налаштувань, що потенційно дає змогу зменшити межі планованого цільового об'єму (Planning Target Volume – PTV) і отримати менші поля, які опромінюють. Пацієнтів переважно моделюють для плану лікування анального раку за допомогою IMRT в положенні лежачи на спині із злегка відведеними ногами з напівжорсткою іммобілізацією на вакуумному матраці або альфа-колисці. Пацієнтам рекомендовано підтримувати повний сечовий міхур під час моделювання і лікування.

У чоловіків зовнішні статеві органи переважно розташовані нижче, тому їх укладку легко відтворити. У жінок може бути встановлено вагінальний розширювач, щоб допомогти розмежувати геніталії та змістити вульву і нижню частину піхви від первинної пухлини. Рентгеноконтрастний маркер слід розмістити на краю анального отвору, а ураження шкіри перианальної ділянки можна окреслити за допомогою рентгеноконтрасних катетерів. Під час моделювання для окреслення пухлини може бути корисно встановити катетер із контрастним засобом для ректального введення в анальний канал.

У пацієнтів з адекватною функцією нирок контрастний засіб для в/в введення полегшує ідентифікацію тазових і пахових судин (які близько розташовані до ділянок вузлів, що становлять ризик). Контрастний засіб для орального введення ідетенфікує тонку кишку як структуру, якої слід уникати під час планового лікування.

У разі пухлин, що вражають шкіру перианальної ділянки або поверхневі пахові вузли, слід ввести болюс, що необхідно для адекватного визначення дози. Якщо треба, слід розмістити болюс для адекватного визначення дози для макроскопічного захворювання у цих зонах. Рутинне застосування болюсу може не знадобитися, оскільки тангенціальний ефект IMRT може мінімізувати пошкодження шкіри. У ситуаціях, коли адекватне дозування поверхневих мішеней не визначено, діодна дозиметрія *in vivo* з першою фракцією лікування може забезпечити відповідну дозу на поверхні шкіри.

Визначення цільового об'єму. Загальний об'єм пухлини (Gross Tumor Volume – GTV) має включати усю первинну пухлину і уражені лімфатичні вузли із використанням інформації, отриманої під час фізикального огляду, ендоскопічних (висновки) результатів, діагностичної візуалізації та симуляційного дослідження для планування, щоб визначити контури. CTV має включати GTV плюс зони ризику мікроскопічного поширення від первинної пухлини і лімфатичні вузли зони ризику. Якщо первинну пухлину неможливо визначити за наявною інформацією (наприклад, після місцевого висічення), можна використовувати анальний канал як замінну мішень.

В усіх пацієнтів слід проводити рутинне опромінення тазових і пахових лімфовузлів.

У разі використання IMRT здійснюють контурування окремого CTV об'єму для кожного рівня запланованої дози лікування. Один із підходів полягає у визначенні трьох рівнів: загальний об'єм ураження, об'єм лімфовузлів із високим ступенем ризику ураження (також і макроскопічної пухлини) і об'єм лімфовузлів із низьким ступенем ризику ураження (також і макроскопічної пухлини), тільки макроскопічний об'єм захворювання, факультативний вузловий об'єм високого ризику (також і макроскопічний об'єм захворювання) і факультативний вузловий об'єм низького ризику (також і макроскопічний об'єм захворювання). Ці об'єми визначають наявністю або відсутністю пухлини на підставі фізикального обстеження, біопсії, діагностичних і планових досліджень, а також ризиком поширення на вузли залежно від стадії пухлини на момент первинного обстеження.

Під час визначення макроскопічного об'єму ураження навколо первинної пухлини слід використовувати запас приблизно 2,5 см навколо GTV із ручним корегуванням (налаштуванням), щоб уникнути м'язової або кісткової тканини з низьким ризиком інфільтрації пухлиною. Для визначення макроскопічного об'єму ураження навколо уражених вузлів слід зробити розширення на 1 см поза межами контуру ураженого лімфовузла з ручним редагуванням, щоб виключити ділянки з низьким ризиком інфільтрації пухлиною.

До зон ризику вузлів належать мезоректальні, пресакральні, внутрішні та зовнішні клубові та пахові вузли. Мезоректальний об'єм охоплює пряму кишку і навколишню лімфатичну тканину. Пресакральний об'єм вузла зазвичай визначають як приблизно сантиметрову смужку над переднім крижовим виступом. Для контурування внутрішніх і зовнішніх клубових вузлів рекомендовано загалом контурувати клубові артерії і вени, захоплюючи ділянку навколо шириною приблизно 0,7 см (1-1,5 см спереду на зовнішніх клубових судинах) для включення прилеглих лімфатичних вузлів. Для того щоб включити обтураторні лімфатичні вузли, контури зовнішнього і внутрішнього клубових об'ємів слід з'єднувати паралельно боковій стінці таза. Об'єм пахового вузла виходить за межі зовнішнього клубового контуру вздовж стегнової артерії приблизно від верхнього краю

верхньої гілки лобкової кістки до приблизно 2 см каудально до місця з'єднання підшкірної/стегнової артерії.

Об'єм пахового вузла має бути контурований як відсік із загальними полями. Медіальну і латеральну межі можна визначати довгим привідним і кравецьким м'язом відповідно.

Визначення об'єму мішені. Об'єм лімфатичних вузлів із високим ступенем ризику ураження зазвичай включає макроскопічне ураження CTV плюс усі мезоректальні, пресакральні вузли та внутрішні і зовнішні клубові лімфатичні вузли нижче від крижово-клубового суглоба. У пацієнтів із макроскопічним ураженням пахових вузлів дво- або односторонні пахові вузли можуть бути включені до вузлового об'єму з високим ступенем ризику ураження. Вузловий об'єм із низьким ступенем ризику ураження має включати макроскопічне ураження CTV, CTV факультативного об'єму вузлів високого ризику, а також пресакральні, внутрішні та зовнішні клубові вузли вище від нижнього краю крижово-клубового суглоба до біфуркації внутрішніх і зовнішніх клубових судин приблизно на рівні місця з'єднання тіл хребців L5/S1. Якщо немає очевидного ураження пахових вузлів, вони входять до вузлового об'єму з низьким ступенем ризику.

PTV має враховувати вплив руху органів і пацієнта, а також неточності в налаштуванні променя і позиції пацієнта. Розширення PTV зазвичай становить приблизно 0,5-1,0 см залежно від використання візуальних наведень і досвіду лікаря щодо схеми лікування для кожного визначеного CTV. З огляду на відмінності у наповненні сечового міхура і прямої кишки у цих ділянках застосовують більшу межу від CTV до PTV. Ці об'єми можна відредагувати вручну, щоб обмежити межі поверхнею шкіри для планування лікування.

Призначення дози. Під час планування лікування IMRT дози здебільшого призначають для PTV. Дозу опромінення, необхідну для лікування патологічного процесу, екстраполюють з історичних досліджень, які показують відмінні показники контролю у разі одночасного опромінення та хіміотерапії. Зазвичай призначена доза залежить від розміру пухлини і ризику мікроскопічного поширення у факультативні лімфатичні вузли. Один із підходів техніки скорочення поля полягає в тому, що об'єм факультативного PTV вузлів низького ризику переважно призначають до 30,6 Гр у фракціях по 1,8 Гр на добу. Для факультативного PTV вузлів із високим рівнем ризику послідовно призначають додаткові 14,4 Гр у фракціях по 1,8 Гр на добу, що становить загальну призначену дозу 45 Гр.

Для уражень категорії T 1-2 із залишковою хворобою після застосування дози 45 Гр, уражень категорії T 3-4 або уражень N1 знову послідовно призначають додаткові 5,4-14,4 Гр у добових фракціях 1,8-2 Гр для загального PTV об'єму макроскопічного захворювання (загальна доза 50,4-59,4 Гр).

Підхід до опромінення залежить від загального стану пацієнта і ступеня метастатичної хвороби. Якщо загальний стан пацієнта задовільний, а метастатичне ураження обмежене, проводять променеву терапію 45-54 Гр для первинної пухлини й уражених ділянок у малому тазі, узгоджуючи плани режиму на основі платини.

У разі олігометастазів у печінку з низьким об'ємом схема дозування SBRT після застосування системної терапії може залежати від відповіді на лікування. Якщо метастатична хвороба є поширеною, а тривалість життя обмежена, слід розглянути інший режим і дозу опромінення знов-таки згідно з планами для схеми комбінованого застосування 5-FU/цисплатину або схеми на основі платини.

Дози для планування цільових об'ємів лікування первинної пухлини і лімфатичних вузлів зазначено в таблиці 5.

Таблиця 5. **Визначення дози для планування цільових об'ємів лікування первинної пухлини та лімфатичних вузлів**

Стадія за TNM- класифікацією	PTV доза для лікування первинної пухлини	PTV доза для лікування лімфатичних вузлів
T2, N0	50,4 Гр (28 фракцій по 1,8 Гр/фракцію)	42 Гр (28 фракцій по 1,5 Гр/фракцію)
T3-4, N0	54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію)	45 Гр (30 фракцій по 1,5 Гр/фракцію)
T будь-яка, N + (≤ 3 см)	54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію)	50,4 Гр (30 фракцій по 1,68 Гр/фракцію)
T будь-яка, N + (> 3 см)	54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію)	54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію)

Звичайним сценарієм рецидиву захворювання є рецидив у первинному вогнищі або лімфатичних вузлах після попереднього застосування ПТ та хіміотерапії. У цьому разі, якщо можливо, слід провести хірургічне втручання, а якщо ні, можна розглянути паліативну ПТ і хіміотерапію на основі симптомів, ступеня рецидиву і попереднього лікування. Техніка і дози ПТ залежать від дозування і техніки попереднього лікування. У разі призначення лише паліативного лікування можна розглянути дози від 20-25 Гр за 5 фракцій до 30 Гр за 10 фракцій. Також можна розглянути застосування SBRT для лікування рецидиву у первинному вогнищі або вузлах в умовах метастатичного захворювання невеликого об'єму.

Критичні органи (Organs at risk – OARs) та обмеження IMRT

Важливо точно визначити критичні органи OARs, щоб доза для цих структур була мінімізована під час лікування. У разі раку анального каналу методи 2D- і 3D-планування лікування мають обмеження у своїй здатності зберегти більшість нормальних тканин таза через розташування мішені. У разі застосування дози IMRT дозу для тонкої кишки, сечового міхура, кісток таза або стегнової кістки і зовнішніх статевих органів можна відкорегувати і звести до мінімуму, незважаючи на безпосередню близькість цих органів до цільових об'ємів.

Під час контурування цих структур здебільшого найкраще відмежувати нормальні тканини на осьовій КТ принаймні на 2 см вище і нижче від площини PTV. Контрастний засіб для перорального введення допомагає окреслити тонку кишку. Хоча є значні відмінності в тому, як контурувати тонку кишку, один із підходів веде до контурування всього об'єму перитонеальної порожнини, в якому тонка кишка може рухатися. Як і в разі планового визначення об'єму лімфатичних вузлів, у контурних атласах запропоновано належні ефективні вказівки щодо визначення OARs. Після ідентифікування OARs головною метою планування IMRT є обмеження дії дози на ці структури без шкоди для охоплення PTV. Ступінь, до якого можна уникнути OARs, значною мірою залежить від локалізації та ступеня ураження пухлиною на момент встановлення діагнозу, а також від ступеня поширення кишечника у малому тазі та анатомії конкретної людини.

З огляду на варіабельність пацієнтів стосовно розташування OARs і ділянок ураження пухлиною, практичні рекомендації щодо обмеження дози є складними. У разі пухлин без макроскопічного ураження вузлів часто можна ще більше обмежити дози для OARs. У таблиці 6 надано опис обмежень дози опромінення критичних органів.

Таблиця 6. **Обмеження доз для IMRT із розподілом доз для здорових тканин**

Орган	Доза (Гр) на рівні < 5% об'єму	Доза (Гр) на рівні < 35% об'єму	Доза (Гр) на рівні < 50% об'єму
Тонка кишка [1, 2]	45 (< 20 см^3)	35 (< 150 см^3)	30 (< 200 см^3)
Головки стегнової кістки[1]	44	40	30
Клубовий гребінь	50	40	30
Зовнішні статеві органи	40	30	20
Сечовий міхур	50	40	35
Товста кишка[2]	45 (< 20 см^3)	35 (< 150 см^3)	30 (< 200 см^3)

Органи перелічено за порядком зниження пріоритету.
[1] Призначені критерії для значних і незначних відхилень розглядали як частину вторинної кінцевої точки дослідження доцільності.
[2] Обмеження дози залежать від абсолютного об'єму замість% об'єму.

Підтримувальна терапія

Слід розглянути питання застосування у пацієнток вагінальних розширювачів і проінформувати їх про симптоми вагінального стенозу.

Пацієнтки повинні отримати консультації щодо сексуальної дисфункції та ризику безпліддя й інформацію про банк ооцитів, яйцеклітин або оваріальної тканини перед лікуванням.

Чоловіків слід проконсультувати щодо сексуальної дисфункції та ризику безпліддя і надати їм інформацію щодо банку сперми.

Системна терапія АК

ХПТ також може підвищити показники повної патоморфологічної відповіді та тривалого безрецидивного періоду, схеми якої наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. **Режими хіміотерапії, застосовані у схемах системного лікування АК**

Режим хіміотерапії	Дозування	Особливості застосування
5-FU + ПТ	Безперервна інфузія 5-FU 1000 мг/м^2 /добу в/в, 1-4 та 29-32 дні	Одночасно з променевою терапією
5-FU + ПТ	Безперервна інфузія 5-FU 1000 мг/м^2/добу в/в, 1-4 дні та 29-32 дні	Одночасно з ПТ
5-FU + цисплатин + ПТ	Цисплатин 75 мг/м2 1 день Безперервна інфузія 5-FU 1000 мг/м^2/добу в 1-4 дні	Повторювати кожні 4 тижні Одночасно з ПТ
Капецитабін + ПТ	Капецитабін 825 мг/м^2 перорально, 2 рази/добу, понеділок – п'ятниця, кожного дня, коли проводять ПТ, протягом усього періоду проведення ПТ	29 днів лікування
	Капецитабін 825 мг/м^2 перорально, 2 рази/добу, 1-5 дні щотижня х 6 тижнів	Одночасно з променевою терапією
Карбоплатин + паклітаксел **або**	Карбоплатин при (площі під кривою) AUC 5 в/в перший день Паклітаксел 175 мг/м^2 в/в перший день	Повторювати кожен 21 день
	Карбоплатин при AUC 5 в/в перший день Паклітаксел 80 мг/м^2 в/в 1, 8, 15 дні	Повторювати кожні 28 днів
5-FU + цисплатин **або**	Цисплатин 60 мг/м^2 перший день Безперервна інфузія 5-FU 1000 мг/м^2/добу в/в 1-4 дні	Повторювати кожні 3 тижні
	Цисплатин 75 мг/м^2 перший день Безперервна інфузія 5-FU 750 мг/м^2/добу в/в 1-5 дні	Повторювати кожні 4 тижні
mFOLFOX 6	Оксаліплатин 85 мг/м^2 в/в у перший день, Кальцію фолінат 400 мг/м^2 в/в у перший день, 5-FU 400 мг/м^2 в/в болюс у перший день із наступною безперервною інфузією 1 200 мг/м^2/доба х 2 днів (усього 2 400 мг/м^2 упродовж 46-48 годин)	Повторювати кожні 2 тижні
Модифікована схема DCF	Доцетаксел 40 мг/м^2 в/в у перший день Цисплатин 40 мг/м^2 в/в у перший день Фторурацил 1200 мг/м^2/добу х 2 дні (всього 2400 мг/м^2 протягом 46-48 годин)	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFCIS	Цисплатин 40 мг/м^2 в/в протягом 30 хвилин у перший день Кальцію фолінат 400 мг/м^2 в/в у перший день 5-FU 400 мг/м^2 в/в болюсно на перший день, потім 1000 мг/м^2/добу х 2 дні (всього 2000 мг/м^2 протягом 46-48 годин) як в/в безперервна інфузія Цисплатин та кальцію фолінат призначають одночасно	Повторювати кожні 2 тижні
Пембролізумаб	Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні, або пембролізумаб 2 мг/кг в/в кожні 3 тижні, або пембролізумаб 400 мг в/в кожні 6 тижнів	Повторювати кожен 3 або 6 тиждень

Протипоказання до системного лікування:

- стан за шкалою ECOG 4 бали;
- тяжкий стан пацієнта внаслідок декомпенсованих порушень функції печінки, нирок та інших органів;
- стійка лейкопенія, агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія;
- інша виражена токсичність III-IV ступеня.

Подальше спостереження

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

Пацієнти з АК перебувають під спостереженням щонайменше впродовж п'яти років.

План спостереження. Спостереження проводять кожні 3-6 місяців протягом п'яти років, серед них клінічне оцінювання метастазів у лімфовузли (тобто пальпація пахових вузлів). Крім того, рекомендовано, щоб ці пацієнти щорічно проходили КТ грудної клітки, черевної порожнини і таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту і МРТ черевної порожнини/таза з контрастом упродовж трьох років.

Продовження на стор. 34.

Анальна карцинома

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 28.

Планування догляду за пацієнтами. Лікар-онколог і лікар первинної медичної допомоги повинні здійснювати спостереження за пацієнтами після закінчення спеціального лікування.

Розробити план догляду за пацієнтами, який включає:

- загальне резюме отриманого лікування разом із всіма операціями, опроміненням і хіміотерапією;
- опис можливого очікуваного часу до полегшення гострої токсичності, віддалених наслідків лікування, а також можливих пізніх наслідків лікування;
- рекомендації щодо спостереження;
- рекомендації щодо здорової поведінки.

Лікування пізніх/довгострокових наслідків захворювання або лікування

Розглянути протидіарейні засоби; засоби, що збільшують об'єм вмісту кишечника; підбір харчування; реабілітацію тазового дна і захист нижньої білизни.

Ведення стоми. Запропонувати участь у групі підтримки пацієнтів зі стомою або узгодження надання медичної допомоги медичним працівником, який спеціалізується на догляді за стомою (тобто медична сестра, що спеціалізується на догляді за стомою).

Запропонувати скринінг на виявлення проблем, пов'язаних зі змінами тіла, і запобіжні заходи щодо залучення до фізичної активності.

Скринінг на сексуальну, еректильну дисфункцію, диспареунію і сухість піхви.

Допомога у разі урогенітальної дисфункції після резекції та/або опромінення таза:

- скринінг на нетримання сечі, частоти і терміновості;
- за необхідності, направлення до уролога чи гінеколога щодо стійких симптомів;
- моніторинг щільності кісток, зважаючи на ймовірність переломів кісток таза/зниження мінеральної щільності кісток після опромінення таза.

Консультації щодо здорового способу життя і здоров'я

Слід рекомендувати пацієнтам наявні види скринінгу на онкологічні захворювання і профілактику відповідно до віку і статі. Надавати інформацію щодо підтримки здорової маси тіла протягом усього життя.

Консультації стосовно ведення фізично активного способу життя (не менше ніж 30 хв активності середньої інтенсивності більшість днів тижня). Рекомендації щодо активності можуть потребувати змін на основі наслідків лікування (стома, нейропатія).

Рекомендувати дотримуватися здорового харчування з переважанням продуктів рослинного походження. Ці рекомендації можуть мінятися залежно від тяжкості дисфункції кишечника.

Надавати консультації щодо відмови від куріння, якщо це необхідно, відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, затверджених МОЗ.

Лікарям загальної практики – сімейним лікарям необхідно проводити додатковий моніторинг стану здоров'я та імунізацію пацієнтів. Пацієнти, які перенесли лікування раку ануса, потребують пожиттєвого спостереження лікаря загальної практики – сімейного лікаря.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент його затвердження є дозвіл до застосування в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення. Під час розроблення і застосування клінічного маршруту пацієнта (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, введених до КМП, і відповідність призначення лікарських засобів інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ.

Державний реєстр лікарських засобів України – за електронною адресою: http://www.drlz.com.ua/.

Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, інші медичні працівники, що беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам з АК.

Спеціалізована медична допомога

Кадрові ресурси: онколог, хірург-онколог, хірург-проктолог, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, патологоанатом, лікар із променевої терапії, лікар із функціональної діагностики, лікар з ультразвукової діагностики, лаборант, інші фахівці та середній медичний персонал, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з АК.

Лікарські засоби (порядок викладення не впливає на порядок призначення):

- антинеопластичні засоби – фторурацил, капецитабін, оксаліплатин, цисплатин, карбоплатин, доцетаксел, паклітаксел, пембролізумаб;
- засоби, які застосовують для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії: кальцію фолінат.

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 10 березня 2026 р. № 304
Дата перегляду протоколу: 2031 р.

Текст подано скорочено, його 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/2026/03/dn_304_10032026_dod.pdf

Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04215.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові .....

.....

Спеціальність, місце роботи .....

.....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис _____

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

Анкету також можна заповнити тут:

Чи сподобався вам тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»? .....

Назвіть три найкращі матеріали номера.
1. .....
2. .....
3. .....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?
.....
.....
.....
.....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....
.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»? .....

На яку тему? .....
.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?
.....
.....

Рожевий жовтень

Міжнародний місяць боротьби з раком молочної залози

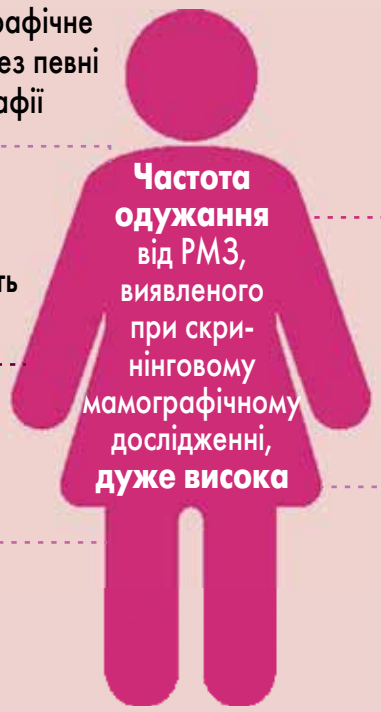
Протягом багатьох років у розпал осені світ забарвлюється не тільки в палітру жовтого і червоного листя, а й у рожевий колір, що символізує боротьбу проти однієї з головних хвороб наших днів – раку молочної залози (РМЗ).

Серед кожної 1000 жінок, яким проводиться скринінгова мамографія,

100* жінкам доведеться виконати додаткове мамографічне та/або ультразвукове дослідження через певні зміни, виявлені при першій мамографії

у 20* жінок зміни, виявлені на обстеженні, найімовірніше, не злоякісні, але потребуватимуть контролю через 6 міс.

у 5 жінок буде діагностовано РМЗ



61 пацієнтці буде призначено додаткові візуалізаційні дослідження, щоб переконатися, що все гаразд

19 пацієнткам виконають малоінвазивну голкову біопсію

**Ці показники нижчі у жінок, яким мамографія проводиться повторно, та вищі у пацієнток, котрим мамографія виконується вперше.*

MammographySavesLives®
... one of them may be yours

Важливість щорічного скринінгу

Водночас РМЗ – повністю виліковна хвороба, якщо встановити діагноз і почати лікування вчасно. Тому кожна жінка має регулярно проходити обстеження:

- з 18 років – самообстеження молочних залоз щомісяця (в середині менструального циклу);
- 25-40 років – огляд мамолога та ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз щороку (в середині менструального циклу) + консультація гінеколога;
- після 40 і до 50 років – скринінгова мамографія 1 раз на 2 роки, за необхідності – з 3D-томосинтезом;
- після 50 років – скринінгова мамографія щорічно, у разі необхідності – з 3D-томосинтезом.

Симптоми, що дають підстави запідозрити РМЗ

Рання діагностика підвищує шанси на успішне лікування



Пам'ятайте! Самообстеження не замінює УЗД або мамографію. Щороку кожна жінка повинна відвідувати мамолога, а також робити УЗД чи мамографію за показаннями.

КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



ЗАМОВИТИ КНИГУ

HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK

СКАНУЙ СКАНУЙ СКАНУЙ СКАНУЙ