НАЦИОНАЛЬНАЯ онкологическая программа {2030}

NOP2030.RU

с. 8
Рустем Хасанов: «Чем лучше работает онкослужба, тем больше на нее нагрузка»

№3
2022

информационно-аналитический журнал

4 Байкало–Енисейский форум проходит в четвертый раз

14 Препарат есть в клинических рекомендациях, но его нет в списке ЖНВЛП

28 Иркутянин Дмитрий Пономаренко – победитель олимпиады

www.nop2030.ru

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

СОБИРАЕМ
АНАЛИЗИРУЕМ
ДЕЛИМСЯ

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ

- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация

Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

news@nop2030.ru

реклама

НОП 2030
(Национальная онкологическая программа 2030)
Выпуск № 3 (15), 2022

Сопредседатели редакционного совета:
академик РАН, докт. мед. наук, проф. А.Д. КАПРИН
докт. мед. наук, проф. А.А. КОСТИН

Редакционный совет:
докт. мед. наук, проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ
докт. мед. наук, проф. Л.А. АШРАФЯН
докт. мед. наук, проф. А.В. ВАЖЕНИН
докт. мед. наук, проф. В.Н. ГАЛКИН
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. Л.В. ДЕМИДОВ
докт. мед. наук, проф. Б.И. ДОЛГУШИН
докт. мед. наук, проф. К.К. ЛАКТИОНОВ
докт. мед. наук, проф. Г.М. МАНИХАС
докт. мед. наук, проф. Е.Г. НОВИКОВА
докт. мед. наук, проф. А.О. РАСУЛОВ
докт. мед. наук, проф. Н.И. РОЖКОВА
докт. мед. наук, проф. В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ
докт. мед. наук, проф. Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА
докт. мед. наук, проф. А.В. СНЕГОВОЙ
докт. мед. наук, проф. В.В. СТАРИНСКИЙ
докт. мед. наук А.А. ФЕДЕНКО
докт. мед. наук, проф. Е.В. ХМЕЛЕВСКИЙ
докт. мед. наук, проф. Е.Л. ЧОЙНЗОНОВ

Руководитель рекламной службы
проекта «НОП 2030»
А. РОДИОНОВА (a.rodionova@nop2030.ru)
Руководитель отдела конференций
Ю. ЛЮБАШЕНКО (j.lubashenko@nop2030.ru)
Издательский дом «Медконгресс»
Агентство медицинской информации
«Медконгресс»
Адрес редакции: 123112, г. Москва, Набережная
Пресненская, д. 8, стр. 1, э. 48, пом. 484с к. 5,
оф. 171. 2. Тел.: (499) 110-83-92
www.nop2030.ru
e-mail: info@nop2030.ru
Шеф-редактор С. ЧЕЧИЛОВА
(s.chechilova@nop2030.ru)
Редакторы А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА,
И. РЕЗНИК
Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, А. ИЗОТОВ, А. НОВОСЕЛОВ

Тираж 4500 экз.
Выходит 5 раз в год
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-74186 от 2.11.2018

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции
журнала. Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.
Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным
авторским договором. Информация размещена на сайте
www.nop2030.ru

СОДЕРЖАНИЕ

События, цифры, факты

Трансляцию VIII Петербургского международного форума «Белые ночи – 2022» смотрели специалисты из 249 городов ... 2

НМИЦ радиологии провел первую в России трансоральную эндоскопическую гемитиреоидэктомию ребенку ... 3

Байкало-Енисейский онкологический форум проходит в четвертый раз ... 4

Основы российской радиологии и ядерной медицины закладывались в Обнинске ... 7

112 тысяч потенциальных доноров костного мозга ... 19

RUSSCO проведет в Москве экзамен для врачей-онкологов ... 19

Кадры

Рустем Хасанов: «Чем лучше работает онкологическая служба, тем больше на нее нагрузка» ... 8

В первичном звене медпомощи не хватает 1,3 тысячи онкологов ... 13

Финансы и страхование

В списках не значится. Почему современная терапия не всегда доступна российским онкопациентам? ... 14

Редкие злокачественные заболевания крови требуют особого внимания ... 20

Генетика

Онкологические синдромы с наследственной историей ... 22

Как снизить риск рецидива в три раза ... 26

Опыт регионов

Иркутянин Дмитрий Пономаренко – победитель Онкологической олимпиады ... 28

Телемедицина

Заочный консилиум и его законность. Обоснованность пересмотра сторонних заключений в референс-центре ... 32

Синтез науки и практики

Век прецизионной терапии наступил. Тестировать. Лечить. Побеждать ... 34

Минимальная остаточная болезнь – важные аспекты клиники и диагностики ... 40

Система распространения журнала «Национальная онкологическая программа 2030»

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, управления и департаменты здравоохранения в 89 субъектах РФ, городские и районные онкодиспансеры, медицинские вузы, российские общества онкологов, гематологов и радиологов, учреждения первичной медико-санитарной помощи, частные медицинские учреждения, страховые компании, фармацевтические компании, благотворительные и пациентские организации, хосписы, аптечные сети, профильные и междисциплинарные конференции, выставки, школы.
Электронная версия журнала доступна на порталах www.nop2030.ru и www.umedp.ru.

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

Трансляцию VIII Петербургского международного форума «Белые ночи – 2022» смотрели специалисты из 249 городов

Петербургский международный форум «Белые ночи – 2022» был приурочен к 95-летию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. К трансляции форума подключились более 11 000 специалистов из 23 стран, 249 городов мира, более чем из 1200 учреждений.

За семь дней мероприятия участниками были представлены 608 докладов. На форуме «Белые ночи – 2022» 574 российских спикера и 25 спикеров из зарубежных стран поделились своим профессиональным опытом, стали участниками дискуссий и круглых столов. Специальная сессия для широкой аудитории – пациентов, их близких и всех, кому небезразлична тема онкологии, – получила 4771 просмотр в социальных сетях. На ней были представлены 18 докладов и один интерактив.

На открытии форума состоялось торжественное подписание меморандума о взаимопонимании по сотрудничеству между ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Онкологическим институтом и больницей Тяньцзиньского медицинского университета. Это соглашение об обмене опытом, проведении совместных научных исследований и ведении образовательной деятельности.

Наряду с традиционными темами, посвященными современным технологиям диагностики и лечения, сопроводительной терапии, реабилитации, были освещены острые организационные и правовые вопросы оказания специализированной онкологической медицинской помощи.

Пристальное внимание специалистов привлекли сессии «Живая хирургия» – прямые трансляции из операционных шли в течение шести дней. Обширные сессии были посвящены криогенным и интервенционным технологиям в онкологии, ядерной медицине и лучевой терапии, клинической онкологии, онкогематологии, детской онкологии.

Фундаментальная онкология была представлена сессиями по иммунологии, молекулярной генетике, нановезикулярным технологиям.

В программу форума были включены темы, ориентированные на молодых врачей и ученых: батл хирургов-маммологов, школа «Трудности общения врача и пациента». Свои работы представили победители Всероссийского конкурса молодых ученых.

В последний день работы форума состоялась сессия для пациентов, которая транслировалась на площадках центра в соцсетях и длилась более семи часов. Впервые в рамках сессии был проведен интерактив «Право на счастье» в хирургическом стационаре – ведение больных по технологии Fast Track, в котором приняли участие пациенты и лидеры общественных организаций. На сессии была представлена информация, которая поможет пациентам эффективно пройти все этапы лечения.

Каждый год отмечается все возрастающий интерес к мероприятию, и это еще раз подчеркивает, что онкологический форум «Белые ночи» не только остается в тренде, но и задает его. НОП [2030]

НМИЦ радиологии провел первую в России трансоральную эндоскопическую гемитиреоидэктомию ребенку

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России проведена первая в России операция по поводу удаления рака щитовидной железы методом трансоральной эндоскопической гемитиреоидэктомии юной пациентке 14 лет.

Суть метода заключается в том, что доступ к железе выполняется через преддверие рта пациента с использованием трех портов 10 и 5 мм. Их располагают таким образом, чтобы учесть расположение ветви подбородочного нерва, отвечающего за чувствительность подбородка и нижней губы. Затем короткие мышцы шеи рассекают в направлении от подбородочной области до яремной вырезки, а вены и артерии, снабжающие щитовидную железу, пересекаются как можно ближе к органу. После удаления препарат помещается в контейнер и удаляется через центральный 10-миллиметровый разрез. В течение всей операции проводится нейромониторинг для идентификации гортанного нерва, благодаря чему предотвращается нарушение голоса.

«В мировой практике имеется только три сообщения о применении данного хирургического вмешательства у детей, в России – ни одного, – отмечает генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России, академик РАН Андрей Каприн. – Рак щитовидной железы в педиатрической популяции остается редкостью, составляя примерно 1,5% всех случаев рака в возрастной группе до 18 лет».

По словам заведующего отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний головы и шеи МРНЦ им. А.Ф. Цыба Вячеслава Полькина, до сих пор традиционной техникой выполнения операций на щитовидной железе считался метод хирургического доступа из цервикального разреза (разреза на шее). «Рубец после удаления щитовидной железы приводит к снижению качества жизни у детей независимо от размера, и его не следует рассматривать исключительно как косметическую проблему. Исследования показали, что шрамы на голове и шее связаны с повышенным риском депрессии, начальным смущением и потерей уверенности в социальных ситуациях, – подчеркивает доктор. – То, что у четырнадцатилетнего подростка не будет шрама, – великое дело. Нам, взрослым, кажется, что в следе от операции нет ничего страшного, ведь главное – здоровье, но для юных девочек, у которых еще вся жизнь впереди, это играет большую роль».

«Мы будем и дальше продолжать развивать данный вид хирургических вмешательств и помогать нашим коллегам обучаться новой технологии. Наша задача не только лечить людей от онкологии, но и заботиться о качестве их жизней», – отметил директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба, член-корреспондент РАН Сергей Иванов. НОП [2030]

Байкало-Енисейский онкологический форум проходит в четвертый раз

Конференция состоялась в сентябре в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского.

Форум объединил врачей онкологов, химиотерапевтов и хирургов со всего Красноярского края и Сибири. Оказание онкологической помощи в Сибирском федеральном округе имеет свои особенности, обусловленные большой территориальной протяженностью региона, различной плотностью населения и суровыми климатическими условиями. Тем более необходимы здесь образовательные мероприятия для медицинского сообщества. Четвертый Байкало-Енисейский онкологический форум – это два дня активной работы, мультидисциплинарная программа, профессиональные дискуссии, секции по основным направлениям, среди которых рак молочной железы, опухоли ЖКТ, онкоурология, а также полный обзор самых актуальных научных исследований ASCO 2022 г.

Лекторами мероприятия стали специалисты из ведущих научных центров страны. Среди них доктора медицинских наук Е.В. Артамонова, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член правления RUSSCO; С.Л. Гуторов, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения

> На форуме был дан полный обзор самых актуальных научных исследований ASCO 2022 г.

злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Б.Я. Алексеев, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Е.А. Усынин, заведующий отделением общей онкологии НИИ онкологии Томского НМИЦ РАН; Д.А. Носов, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ЦКБ Управления делами Президента РФ; С.В. Орлов, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В работе форума активное участие принял Д.М. Пономаренко, заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 Иркутского областного онкологического диспансера, кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории.

«За прошедшие три года Байкало-Енисейский онкологический форум стал профессиональной площадкой по обмену опытом и новыми знаниями. Они помогают специалистам совершенствоваться в вопросах диагностики, лечения злокачественных новообразований и реабилитации онкопациентов», – отметил профессор Р.А. Зуков, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского».

Наибольший интерес участников Байкало-Енисейского онкологического форума вызвали самые последние исследования по диагностике и лечению злокачественных заболеваний, о которых мир узнал благодаря ASCO-2022. О том, что нового появилось в онкоурологии, рассказал Б.Я. Алексеев, о самых современных методах терапии рака молочной железы – Е.В. Артамонова, колоректального рака – С.Л. Гуторов, рака легкого – С.В. Орлов. Эти же спикеры выступили с докладами о диагностике и лечении распространенного уротелиального рака; актуальной стратегии в терапии рака молочной железы с метастатическим поражением костей; ингибиторах EGFR в лечении метастатического колоректального рака; применении иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого в первой линии. Д.А. Носов ознакомил с современными представлениями о комбинированной лекарственной терапии метастатического гормонально чувствительного рака предстательной железы.
Интерес аудитории вызвали выступления не только именитых гостей из Москвы и Санкт-Петербурга, но и ведущих сибирских специалистов.

Так, Д.Ю. Юкальчук, заведующий дневным стационаром противоопухолевой лекарственной химиотерапии ГБУЗ ООД г. Иркутска, рассказал о современных подходах к терапии метастатического рака желудка. Е.А. Усынин из Томска ознакомил собравшихся с новыми возможностями в терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. К.Г. Мамонтов, заведующий отделением рентгенхирургических методов лечения КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (Барнаул), дал подробный анализ хирургической тактики при синхронных метастазах колоректального рака в печени. Р.А. Зуков выступил на тему эффективности и переносимости комбинированной терапии в первой линии метастатического почечно-клеточного рака.
В рамках Четвертого Байкало-Енисейского онкологического форума в административном корпусе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского открылась фотовыставка, посвященная космосу. НОП [2030]

Основы российской радиологии и ядерной медицины закладывались в Обнинске

Медицинский радиологический научный центр, носящий имя академика Анатолия Федоровича Цыба, отмечает 60-летие.

Этот филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, расположенный в городе Обнинске Калужской области, является одним из ведущих радиологических комплексов в России и за рубежом. Здесь всегда работали люди особой закалки и высоких человеческих достоинств, искренне преданные своему призванию. В МРНЦ и сегодня берегут научное, творческое, педагогическое наследие выдающихся предшественников, которые закладывали основы отечественной и мировой радиологии, ядерной медицины. Много лет назад сотрудники центра принимали участие в ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, а сегодня накопили передовой опыт профилактики, своевременного выявления и лечения онкологических заболеваний.

Поздравить сотрудников центра в Обнинск приехали представители государственной и исполнительной власти, руководители медицинских учреждений, коллеги. Они вспоминали доблестное прошлое центра, говорили о сегодняшних достижениях.

На протяжении 60 лет ученые и врачи центра проводят исследования в таких важных областях медицинской науки, как радиобиология, радиационная медицина и радиационная генетика, ядерная медицина. За последние годы на базе МРНЦ имени Цыба открылись уникальные подразделения, среди которых экспериментальный радиологический сектор с комплексом протонной терапии российского производства «Прометеус», центр высокоточной радиологии Gamma Clinic. Эти структуры позволяют не только развивать научные исследования в области радиологии, но и проводить консультации, диагностику и лечение пациентов.

Одна из сфер деятельности центра – разработка и применение новых диагностических и лечебных радиологических препаратов. Это одно из самых перспективных направлений в лечении рака.

Благодаря работе сотрудников МРНЦ имени Цыба наша страна приступила к производству средств с добавлением изотопа лютеция-177 (Lu-177), которые считаются более эффективными, чем существующие зарубежные аналоги. Уже накоплен успешный опыт применения отечественного препарата LU-177 DOTA PSMA. Он продемонстрировал медикам требуемые качества: соединение устойчиво в теле пациента, фармакокинетика соответствует заданным параметрам, отмечена высокая тропность к опухолевой ткани. Препарат безопасен как для пациента, так и для работающих с ним сотрудников, имеет хорошие клинико-дозиметрические показатели.

«Разработка подобных препаратов весьма перспективна с точки зрения их воздействия, например, на нейроэндокринные опухоли, которые не поддаются другим способам лечения. Отмечаются большие возможности LU-177 DOTA PSMA в плане импортозамещения. Представляет он интерес и как препарат для экспорта. Преимущество производства подобных препаратов на родине заключается также в том, что у российских медиков и исследователей появляется возможность, применяя свои знания, изобретать различные интересные комбинированные и комплексные методы», – считает академик РАН А.Д. Каприн.

Сотрудники центра хранят и преумножают традиции, заложенные выдающими предшественниками, на благо отечественного здравоохранения. В стенах МРНЦ воспитана целая плеяда высококвалифицированных специалистов, они занимаются фундаментальными и прикладными клиническими исследованиями с целью внедрения высоких технологий в практику, сохранения жизней и здоровья пациентов.

Сегодня МРНЦ – это первоклассное медицинское научное учреждение, где работают 1700 сотрудников, среди которых более 50 докторов и 140 кандидатов наук, 10 лауреатов Государственной премии в области науки и техники, три члена-корреспондента Академии наук. Руководит МРНЦ С.А. Иванов, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН. НОП [2030]

Рустем Хасанов:

«Чем лучше работает онкологическая служба, тем больше на нее нагрузка»

Что делать с хроническим дефицитом врачей? Где найти желающих для работы в первичной онкологической службе? Насколько эффективной может быть диспансеризация, если подойти к этому профессионально? На эти вопросы в интервью журналу «Национальная онкологическая программа 2030» отвечает профессор Рустем Хасанов, директор Казанской государственной медицинской академии (КГМА) – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА, главный внештатный специалист онколог Минздрава России в Приволжском федеральном округе, член-корреспондент РАН.

Рустем Шамильевич, в стране катастрофически не хватает врачей-онкологов. Об этом говорят не только сами медики и их пациенты, но и данные Минздрава. Как получилось, что кадровый дефицит стал чуть ли не основной проблемой отечественной онкослужбы?

– Действительно, несмотря на довольно широкие возможности для подготовки врачей в стране, их все равно недостаточно. Причин здесь несколько. Во-первых, растет обеспеченность населения медицинской помощью, в том числе высокотехнологичной. В последние годы здравоохранение получило мощную поддержку со стороны государства, были приняты и заработали национальные программы по борьбе с онкозаболеваниями, модернизации первичного звена, развитию многих других направлений, для каждого из которых требуются кадры.

Уже первый этап онкологической программы (с 2009 по 2015 г.) серьезно поддержал наших специалистов. Отрасль получила современное высокотехнологичное оборудование, начали открываться новые учреждения. Например, у нас в Татарстане в те годы появился филиал Республиканского клинического онкологического диспансера в Альметьевске. До этого в регионе, удаленном от центра на 300 км, с населением 700 тыс. человек, не было ни одного онкологического учреждения.

Специалистов для работы в филиале готовила наша академия, муниципалитет выделил для врачей служебные квартиры. Спустя семь лет это жилье перешло в собственность медиков, которые пустили там корни, обзавелись семьями. Но жизнь не стоит на месте: со временем в Альметьевске заработал хирургический стационар, появилась современная лучевая терапия. А значит, открылись и новые вакансии.

Как небо и земля отличаются сегодняшний республиканский онкодиспансер и тот, в который я пришел когда-то молодым главврачом. Сегодня это множество зданий, несколько филиалов, около 900 круглосуточных коек, 300 коек дневного стационара (с учетом сменности почти 700), три поликлиники и многое-многое другое. А тридцать лет назад диспансер располагался в трехэтажном здании на 170 коек плюс радиологический корпус на 45 коек во дворе. Первые аппараты УЗИ только появились, лучевая диагностика ограничивалась рентгенографией, а о молекулярно-генетических исследованиях мы просто не знали.

> В Республике Татарстан пятилетняя выживаемость онкологических пациентов выросла до 60%

Кстати, иммуногистохимическую диагностику опухолей мы начали проводить одними из первых среди практических учреждений страны. Открыли в 1996 г. лабораторию и обучили специалистов из разных регионов России и ближнего зарубежья технологии проведения исследования и оценки результатов, без которых нельзя даже заикаться о персонализированной таргетной терапии. А теперь у онкологической службы уже совершенно другие потребности. Если вчера мы говорили о том, что иммуногистохимия – это верх совершенства, то сейчас уже нужна молекулярно-генетическая диагностика – для того, чтобы медицинская помощь оказывалась с учетом всех особенностей опухоли конкретного пациента. Сегодня в дополнение к первичным онкологическим кабинетам открываются центры амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП), повсеместно переоснащаются отделения лучевой терапии, где применяется особо точная методика лучевой терапии – томотерапия, расширяется ассортимент лабораторных исследований, развиваются молекулярно-генетические методы диагностики.

Конечно, все это дает свои плоды. Появилось много действенных, эффективных схем лечения, и мы не отказываем в лечении своим пациентам даже на 4-й стадии заболевания. Пятилетняя выживаемость

онкологических пациентов выросла в республике до 60%. А значит, увеличивается число больных, состоящих на диспансерном учете. Наши пациенты живут, и это самое главное. Первые пять лет им требуется интенсивное наблюдение до четырех раз в год: повторные обследования, а иногда и вмешательства. Далее – ежегодный контроль. И это еще одна причина кадрового дефицита: чем лучше результаты работы онкологической службы, тем больше на нее нагрузка.

А как ситуация выглядит конкретно в Татарстане?

– Татарстан находится не в самом худшем положении, здесь исторически сложилась сильная медицинская школа, каждый год растет число студентов в медицинском университете. Мы в КГМА по мере сил стараемся расширять возможности для повышения квалификации врачей. У нас есть цикл переподготовки, на котором ранее активно переучивали на онкологов врачей других специальностей, но сегодня черпать резервы уже реально неоткуда.

В середине мая нынешнего года в Казани проходил Поволжский онкологический форум, в первый день которого состоялось координационное совещание Ассоциации онкологических учреждений Приволжского федерального округа. Я делал на этом совещании доклад на основании отчетов, полученных с территорий, в том числе по данным с кадрами. Если коротко: ситуация меняется в лучшую сторону, но очень медленно. Если пять лет назад обеспеченность онкологами на десять тысяч населения составляла 0,65 от норматива, то сегодня – около 0,7.

Не ощущается дефицит только в головных учреждениях, он есть, но не столь критичен в стационарах и специализированных клиниках. Ну а если говорить о первичной онкологической службе, то там нехватка врачей доходит до 50–70%.

Эта работа настолько непривлекательна?

– К сожалению, да. И дело даже не столько в отдаленности территорий – на многих из них работают программы по закреплению кадров, а профессия онколога первичного звена неплохо оплачивается. Задача первичного звена – начальная диагностика и организация работы (пресловутые справки и направления), в лучшем случае проведение химиотерапии. А вот для того, чтобы оперировать, здесь нет ни условий, ни возможностей. Поэтому молодые амбициозные врачи стремятся попасть в онкологический диспансер – оперирующими хирургами или химиотерапевтами, лучевыми терапевтами. Это уже не говоря о том, какие возможности профессионального роста дает работа в стационаре для анестезиологов-реаниматологов,

Кадровая обеспеченность в онкологии

СУБЪЕКТЫ ФЕДЕРАЦИИ	Онкологи (взрослые)					
	численность врачей (физ.лица)			обеспеченность врачами на 10000 соотв.населения		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	7636	8172	8716	0,66	0,70	0,75
Центральный федеральный округ	2162	2305	2432	0,67	0,71	0,75
Северо-Западный федеральный округ	916	984	1046	0,81	0,87	0,92
Южный федеральный округ	808	875	942	0,61	0,67	0,72
Северо - Кавказский федеральный округ	403	442	482	0,56	0,61	0,66
Приволжский федеральный округ	1432	1523	1661	0,61	0,65	0,71
Уральский федеральный округ	629	666	695	0,66	0,70	0,73
Сибирский федеральный округ	849	892	949	0,64	0,67	0,71
Дальневосточный федеральный округ	402	450	477	0,64	0,71	0,76

Все показатели на население на 2020 год рассчитаны на данные о численности населения по состоянию на 01.01.2020
Сборник Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ «Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Часть 1. Медицинские кадры (2021 г.)

> В первичных онкологических кабинетах поликлиник и центральных районных больниц вполне могут работать врачи без сертификата или аккредитации онколога

терапевтов, которые должны хорошо разбираться с самыми разнообразными сопутствующими заболеваниями онкологических больных.

При этом, если некому будет заниматься непривлекательной рутиной, то может потерять смысл и все остальное. Онкологическое сообщество просило Министерство здравоохранения рассмотреть возможность работы в первичных онкологических кабинетах поликлиник и центральных районных больниц для врачей без сертификата или аккредитации онколога. Это могли бы делать по совместительству терапевты, врачи других специальностей после специальной подготовки на курсах по онкологии. Некоторые вещи вполне можно доверить и медицинским сестрам.

А какова сегодня в целом потребность в постдипломной переподготовке врачей?

– Такая потребность была всегда. Да, многие медики стремятся быть на уровне и занимаются самообразованием, но нужен общий подход для всех. Например, в Казани последипломное образование врачей существует уже более ста лет (Клинический институт усовершенствования врачей был открыт в Казани в апреле 1920 г.).

Сегодня Казанская государственная медицинская академия – это три факультета, 38 кафедр, где ежегодно проходят переподготовку и повышение квалификации более десяти тысяч действующих врачей, обучаются более 400 ординаторов и аспирантов со всей России, стран ближнего и дальнего зарубежья. У нас всегда работали диссертационные советы. За последние 10 лет наши преподаватели зарегистрировали 175 патентов на медицинские изобретения, имеющие прикладную ценность. Это работы по новым подходам к лечению и диагностике, комбинированию различных методов.

Наука не стоит на месте. И если в начале XX века удвоение знаний происходило за 14 лет, то сейчас, по оценкам ученых, это происходит за 150 дней. Актуальные знания и новые технологии появляются практически ежедневно, и их надо доносить до людей. И даже в тех странах, где ординатура по онкологии длится шесть-семь лет, востребованы образовательные программы, на которые врачи приходят за новыми компетенциями. Не менее важна и переподготовка по смежной медицинской специальности – для этого могут быть и личные причины, и общественная потребность. Раньше такая переподготовка занимала 6–8 месяцев, сейчас на нее уходит четыре месяца.

Очень актуальны сегодня специализированные циклы повышения квалификации – по абдоминальной онкологии, торакальной онкологии, колоректальному раку, онкогинекологии. У каждого рака своя специфика. И мы целенаправленно занимаемся подготовкой врачей узких специальностей, стараемся знакомить их с лучшими практиками, приглашать лидеров направлений. Так, академик Ирина Владимировна Поддубная приезжала к нам читать лекции и проводить разбор больных для химиотерапевтов, которые занимаются лимфопролиферативными заболеваниями. Кроме того, мы готовы сегодня обучать мультидисциплинарные команды врачей, есть у нас и специальный цикл для средних медработников.

Высокие технологии требуют высокого профессионализма от всех...

– Именно так. Например, сегодня не решен вопрос со средним персоналом в отделениях лучевой терапии. Операторами сложных радиологических установок в отделениях работают специалисты со средним медицинским образованием, которым не хватает квалификации. Для правильной укладки пациента и центрации пучка излучения и вообще для работы с таким высокотехнологичным оборудованием людям нужны специальные знания – и медицинские, и технические, которых не дают в должном объеме в медицинских колледжах. В идеале я бы предложил переходить к медицинскому образованию подобных специалистов после трех курсов технического вуза. Наладили же в стране подготовку медицинских физиков – специалистов с высшим образованием.

Но в целом, конечно, надо увеличивать выпуск в медицинских вузах, инвестиции в здравоохранение должны включать и вложения в подготовку кадров. Нехватка врачей ощущается не только в первичном звене, есть еще масса редчайших специальностей с дефицитом кадров! Например, сегодня практически не подпитывается патоморфология, некому заменить старое поколение патоморфологов, специалисты работают с большой перегрузкой. У нас открыта кафедра судебно-медицинской экспертизы и патологической анатомии, профессиональная переподготовка, где возможно обучать врачей с базовым

> Я бы предложил переходить к медицинскому образованию операторов сложных радиологических установок после трех курсов технического вуза

медицинским образованием. Но молодежь в патоморфологию практически не приходит, надеемся, что только пока.

А как происходит обучение врачей первичного звена онконастороженности и ранней диагностике рака?

– Такие программы есть, и они очень важны. Но надо разделять раннюю диагностику и онконастороженность, которая к ней никакого отношения не имеет. Во всяком случае, на нынешнем уровне развития онкологии. Прошли те времена, когда считалось удачей заметить первые клинические проявления рака, найти опухоль, которая уже прощупывается. Истинно ранняя диагностика – это скрининговые тесты, которые позволяют построить поиск онкопатологии до клинических проявлений.

Но и к скринингу следует подходить грамотно, иначе можно превратить его в бесполезную формальную процедуру. Например, когда в 2013 г. стартовала программа диспансеризации, для скрининга колоректального рака проводилось исследование кала на скрытую кровь – реакция Грегерсена. Кровь в фекалиях – опасный признак, но сама реакция Грегерсена, к сожалению, малочувствительна. Тест реагирует на любой гемоглобин, как человеческий, так и животный, и к нему надо готовиться в течение нескольких дней, в частности не есть мяса. Нельзя даже чистить зубы, употреблять твердую пищу – чтобы не поранить десны.

Это анализ из прошлого, когда не существовало других методов выявления причин анемии, не было известно о колоноскопии. Мы у себя в Татарстане отвергли такой подход сразу. Пусть иммунохимический тест на порядок дороже, но он информативный, работает на нижние отделы желудочно-кишечного тракта и реагирует только на человеческий гемоглобин, то есть к нему не надо специально готовиться. И вот на таких вопросах и уложениях, конечно, нужно обучать врачей первичного звена. И в первую очередь тех, кто занимается диспансеризацией. Проводить тесты просто «для галочки», без использования современных методик – значит неоправданно тратить деньги.

Комплексный скрининг онкозаболеваний – это визитная карточка Республиканского клинического онкологического диспансера и кафедры онкологии КГМА. Ваш подход к ранней диагностике был отмечен премией «Призвание». Как удалось добиться таких результатов?

– Такой подход, действительно, очень эффективен для выявления ранних форм заболеваний и оправдан экономически. Мы с энтузиазмом встретили программу диспансеризации определенных групп взрослого населения, к началу которой уже была наработана методология проведения ее онкологического компонента, наши пилотные проекты появились намного раньше. Хотя многое не было учтено, и мы это хорошо видели. Целенаправленно заниматься этими проблемами по программе Всемирной организации здравоохранения онкослужба Татарстана начала еще в 1987 г. Мы работали вместе с Российским онкологическим научным центром им. академика Н.Н. Блохина, отделом научных основ борьбы с раком, который возглавлял тогда профессор Всеволод Николаевич Сагайдак – замечательный человек и ученый, который хорошо понимал, как должен быть организован онкоскрининг.

> Важно не отдавать онкоскрининг полностью на откуп первичной сети, а проводить его под руководством онкологической службы

Начинать было трудно. В то время еще не было маммографов, и мы обучали

женщин проводить самообследование молочной железы. Ввели цитологический скрининг, который позволил снизить запущенность рака шейки матки и смертность от него. Скрупулезно занимались этим сначала в нескольких городах республики, распространить программу на весь Татарстан тогда было еще сложно.

Мы действительно вложили в эту работу много сил. Централизовали цитологические лаборатории, сравнивали эффективность разных тестов. Получили бесценный опыт, обследовав около пяти тысяч человек с использованием современных методов диагностики. И начиная с 2011 г. для скрининга в республике уже применяли комплекс – маммографию, химические методы выявления скрытой крови в кале, анализ на простатспецифический антиген, который используется для выявления рака предстательной железы. Существующие программы диспансеризации, включающие в себя скрининговые программы, позволяют нам выявлять ранние формы рака, а это означает излечение в 85% случаев. Сегодня мы хорошо понимаем, как онкоскрининг зашит в программу диспансеризации и насколько он может быть эффективен в грамотных руках. Главное, на мой взгляд, не отдавать онкоскрининг полностью на откуп первичной сети, а проводить его под руководством онкологической службы. В последние годы в Татарстане при диспансеризации выявляется 85% форм рака на ранних стадиях. У нас накопился богатый опыт, и я думаю, что он достоин тиражирования на всю страну. НОП [2030]

В первичном звене медпомощи не хватает 1,3 тысячи онкологов

Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко во время онлайн-совещания президента Владимира Путина с членами правительства рассказал, что в российском первичном звене медпомощи не хватает 1,3 тыс. онкологов.

Сначала реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2019 г. удалось сократить дефицит специалистов на 30%, то есть на 500 врачей-онкологов в поликлиниках и центрах амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП).

«Мы по-прежнему испытываем потребность в кадрах в первичном звене онкологической службы. Эта задача сегодня решается, но тем не менее достаточно высокая потребность пока сохраняется», – сказал глава Минздрава, уточнив, что на решение этой проблемы уйдет два-три года.

Владимир Путин спросил, что делается в этом направлении сейчас. По словам Михаила Мурашко, Минздрав наращивает число мест в ординатуре для направления в практическое звено здравоохранения, а также увеличивает количество мест приема для регионов по направлениям от медорганизаций.

В первую очередь, по словам министра, нехватка онкологов чувствуется в открывающихся ЦАОП, притом что общее количество онкологов в России с 2019 г. выросло на 17%, заявил Мурашко. Официальная статистика говорит о том, что в России в 2021 г. насчитывалось 8716 онкологов, 717 радиологов и 824 радиотерапевта. На одного онколога в 2020 г. приходилось 452,1 пациента.

Главный внештатный онколог Минздрава РФ Андрей Каприн в феврале 2020 г. сообщил, что в российских поликлиниках не хватает 1987 врачей-онкологов. Москва и Санкт-Петербург были обеспечены специалистами лучше всего, а вот наибольший дефицит зафиксировали в Дальневосточном и Северо-Кавказском федеральных округах.

В сентябре 2021 г. совместное исследование специалистов из федеральных медицинских организаций, правительства Москвы и ЦЭККМП Минздрава показало, что нехватка специалистов-онкологов первичного звена в Центральном федеральном округе составляет почти 20%. Этот вывод подтвердился и в результате опроса самих врачей-онкологов, 74% из которых заявили о вынужденных переработках. Например, во Владимирской и Костромской областях коэффициент совместительства врачей составил более двух при рекомендованном показателе 1,2. Это означает, что врачи-специалисты стационара, скорее всего, работают и в первичном звене. Соответственно нагрузка на них возрастает. А если доктор работает на нескольких ставках в нескольких медицинских организациях и всюду оказывает медицинскую помощь, то качество ее оставляет желать лучшего.

> В России в 2021 г. работали 8716 онкологов, 717 радиологов и 824 радиотерапевта. На одного онколога в 2020 г. приходилось 452,1 пациента

Конечно, оказание медицинской помощи онкологическим пациентам – это не только прерогатива онкологов. Также необходимо оценивать работу врачей, которые действительно вносят основной вклад в диагностику злокачественных образований и контроль над ними. Среди них эндоскописты. Так, коэффициент совместительства эндоскопистов в Псковской области достигает 5, то есть это означает, что один врач работает практически на пяти ставках. И это при укомплектованности штатными должностями эндоскопистов в Псковской области на 50%.

В ноябре 2021 г. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) представило результаты опроса среди своих представительств в 52 регионах России. По мнению 24% респондентов, в их регионе нехватка онкологов первичного звена составляет от 51 до 100%.

Уже с 2010 г. наметилась тенденция – немало специалистов после окончания высших учебных медицинских учреждений и завершения ординатуры уходят из профессии в смежные специальности – становятся медицинскими представителями фармкомпаний.

В качестве возможного варианта решения проблемы дефицита кадров Минздрав в феврале 2022 г. предложил расширить перечень специальностей, которым разрешено проходить профпереподготовку на онколога, до 11 пунктов. Помимо акушерства и гинекологии, терапии и хирургии в список должны войти гематология, колопроктология, нейрохирургия, общая врачебная практика (семейная медицина), оториноларингология, офтальмология, урология и челюстно-лицевая хирургия. НОП [2030]

ФИНАНСЫ И СТРАХОВАНИЕ

В СПИСКАХ НЕ ЗНАЧИТСЯ. Почему современная терапия не всегда доступна российским онкопациентам?

Сегодня ситуация с лекарственным обеспечением онкопациентов, конечно, намного лучше, чем была 15–20 лет тому назад. Тем не менее из года в год сохраняются проблемы, которые не позволяют больным, нуждающимся в препаратах, получать их бесплатно по ОМС и в том объеме и в те сроки, в которых они нужны. Об этом шел разговор на круглом столе, организованном Межрегиональной общественной организацией «Движение против рака». В нем приняли участие медики и представители пациентских организаций.

Амбициозные задачи

Николай Петрович Дронов, руководитель координационного совета региональной общественной организации «Движение против рака», напомнил собравшимся задачи федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», который реализуется с 2019 г. Цели поставлены амбициозные: довести до 185 случаев смертей от злокачественных новообразований (ЗНО) на 100 тыс. населения.

Ежегодно в стране регистрируется около 600 000 новых случаев рака, в 2020 г. впервые выявлено 556 036 случаев ЗНО – около 256 000 заболеваний у мужчин, 299 000 у женщин. А в 2019 г. этот показатель составил 629 432 случая. Данные за 2021 г. вскоре будут представлены Министерством здравоохранения РФ.

С учетом пандемии и соответствующих ограничений в работе системы здравоохранения показатели онкозаболеваемости, особенно выявления ЗНО на поздних стадиях, к сожалению, будут увеличиваться. Это объясняется тем, что онкологи были лишены возможности получить эффект от ранней диагностики и диспансеризации, которые пришлось приостановить на время распространения коронавирусной инфекции.

С 2020 г. на учете состояло почти 4 млн онкопациентов, то есть 2,7%

от населения страны. В структуре заболеваемости у мужчин лидируют новообразования легкого, предстательной железы, опухоли внешних локализаций, в том числе кожи. У женщин наиболее распространены ЗНО молочной железы, кожи и репродуктивных органов.

Число умерших от рака в 2020 г. составило почти 201 000 человек. Из них мужчин – 53,7%, женщин – 46,3%. За последние пять лет не наблюдается статистически значимого изменения числа умерших от новообразований. В структуре смертности ЗНО традиционно занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, в прошлом году они даже опережали коронавирусную инфекцию.

Препарат назван в клинреках, а в ЖНВЛП его нет

Включение инновационных и самых современных препаратов в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) будет способствовать увеличению эффективности противоопухолевого лечения и приведет к достижению тех показателей, которые указаны в федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Дронов напомнил, что перечень ЖНВЛП является не только инструментом для регистрации предельных отпускных цен на лекарственные препараты, но и в соответствии со статьями Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» влияет на многие управленческие процессы, в том числе как фактор формирования базовой и территориальных программ государственных гарантий. По этому перечню граждане Российской Федерации, застрахованные в системе обязательного медицинского страхования, вправе получать лекарства бесплатно за счет средств ОМС и иных источников публичных финансов.

Но на деле происходит очень медленная инкорпорация новых достижений науки в клиническую практику лечения ряда нозологических форм, таких как ЗНО почки, рак мочевого пузыря, саркома матки. Особенно актуальна эта проблема для женщин с раком молочной железы: из 700 пациенток с уже подтвержденной мутацией гена PIK3CA только 100 получают инновационную таргетную терапию, то есть каждая седьмая женщина из нуждающихся. Причем речь идет не просто о какой-то новой современной терапии. Этой когорте пациенток другие методы лечения не помогают. Ситуация исключительная. И чтобы пациентки могли стать получателями нужных технологий, препараты должны входить в список ЖНВЛП.

Конечно, ассигнования на борьбу с онкологическими заболеваниями за последние четыре года носят беспрецедентный характер. Только в прошлом году затраты на химиотерапевтическое лечение (в первую очередь на дневной стационар и круглосуточный) в системе государственных гарантий составляли 220 млрд рублей. Разумное управление экономикой этого процесса и правильные регуляторные решения могут привести к тому, что препараты, в том числе новейшие, будут доступны, считает Дронов.

Перечень ЖНВЛП – регуляторный документ. Но случается, что препарата в нем нет, хотя лекарство есть в клинических рекомендациях, которые в силу статьи 37 в актуальной редакции Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» являются обязательными при оказании и организации оказания медицинской помощи, наряду с порядками и стандартами медицинской помощи. Ситуация, когда препарат назван в клинических рекомендациях, но его нет в ЖНВЛП, не позволяет многим врачам принимать соответствующие терапевтические решения и обеспечивать пациентов этим препаратом. Кроме того, возникает сложность закупки по жизненным показаниям.

И сегодня, несмотря на развитие технологий, на предпринятые государством меры по повышению доступности онкологической помощи, в том числе и ее лекарственного сегмента, во многих случаях медицинские работники в регионах вынуждены назначать альтернативные схемы терапии. Они дешевле, проще, у них плохой профиль переносимости, избыточные побочные эффекты. При таком лечении страдает пациент – не достигается та терапевтическая цель, которую ставит врач, неэффективно расходуются средства, которые тратятся на, казалось бы, дешевые опции лечения.

Подбор лечения происходит на молекулярно-генетическом уровне

Ирина Валерьевна Боровова, президент Всероссийской ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй!», член Президентского совета по правам человека, обратила внимание собравшихся на персонализацию лечения. Действительно, сегодня подбор лечения для пациентов происходит уже на молекулярно-генетическом уровне, что было невозможно 5–10 лет назад. И в списке ЖНВЛП есть перечень препаратов, которые персонально подбираются каждому пациенту благодаря диагностическим методикам.

Но в регионах по-прежнему недостаточен объем выполнения диагностических методик в период верификации рака молочной железы. Как следствие, назначается лечение, не обладающее той эффективностью, которая заявлена в клинических рекомендациях.

Получают ли пациенты инновационную терапию, диагностические инновационные методы сразу, как положено, как прописано в клинических рекомендациях? «Мне всегда этот процесс взвешивания – экономическая, финансовая, фармакоэкономическая выгода – казался очень странным, потому что решается государственная задача

МОЖНО ЛИ ПОСТАВИТЬ ЗНАК РАВЕНСТВА?

«Я сама пациентка с раком молочной железы. Потому приведу свой пример, – говорит Боровова. – Без подтверждения молекулярно-генетического тестирования мне было назначено лечение – секторальное удаление груди. Но после того, как я попала в стены Центра им. Н.Н. Блохина, верификация была увеличена, потому что эксперты сразу заявили, что недостаточно тех обследований, которые были выполнены. Именно после молекулярных исследований (сначала была сделана иммуногистохимия, потом выполнен тест FISH, затем определен ген BRCA) мое лечение изменилось в корне и объем его увеличился в разы. Была проведена химиотерапия до операции, потом – в полном объеме мастэктомия (удаление обеих грудей: одной с опухолью, второй – профилактически, поскольку генная поломка приводит к 98%-ной вероятности возникновения в контралатеральной груди злокачественного образования), затем был назначен таргетный инновационный препарат, который позволил мне войти в стойкую ремиссию. Можно ли поставить знак равенства между первым вариантом лечения и вторым? Нет. Скорее всего, после первого варианта лечения спасти меня было бы невозможно».

справиться со смертностью», – говорит Боровова.

Современные методики действительно позволяют вывести рак груди из списка летальных благодаря возможностям таргетной терапии. Пациентки продолжают растить детей, работать, сохраняют качество жизни. И если говорить об инновационном лечении, о персонализации лечения, здесь нельзя отрывать его от верификационных методов. Должен быть реализован полный комплекс исследований, который обозначает медицинское экспертное сообщество в клинических рекомендациях.

Проводится ли диагностика, положенная по ОМС, в том объеме, в каком она необходима для назначения препаратов, которые входят в ЖНВЛП? Насколько доступна эта диагностика? Как далеко пациенту нужно ехать, чтобы получить ее? Конечно, невозможно открыть подобные лаборатории с экспертизой и верификацией высокого уровня в каждом регионе, в каждом ЦАОП. Но должна быть выстроена четкая логистика, чтобы повысить доступность новых технологий.

Проблемы эти касаются не только рака молочной железы, но и других нозологий. Особого внимания требуют ЗНО легкого и кишечника, они очень распространены и, к сожалению, имеют достаточно высокий процент смертности, сказала Боровова.

У врачей нет стимула отправлять пациенток на тестирование

Елена Игоревна Коваленко, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заметила, что в последние годы обеспечение онкологическими препаратами пережило настоящую революцию и пациенты действительно имеют возможность лечиться современными лекарствами. «На каждой конференции онкологов мы знакомимся с очередным новым препаратом, еще одной возможностью для лечения онкологических заболеваний, в том числе и рака молочной железы. И в принципе Россия идет с небольшим отрывом от стран Запада: лекарство после одобрения в Минздраве быстро проходит в клинические рекомендации. Дальше уже препарат должен оказаться в списке ЖНВЛП, чтобы врачи на местах могли получать финансирование в рамках системы ОМС за пролеченный случай. И в последние годы большое число препаратов вошли в этот перечень, за небольшими исключениями.

Как снизить смертность от рака молочной железы? Прежде всего благодаря скрининговым программам, они позволяют выявить болезнь на ранней стадии, что дает возможность достичь пятилетней выживаемости (в США этот показатель сотавляет более 90%). И второе условие – врачи должны хорошо лечить ранний рак молочной железы, местно-распространенный, с тем чтобы наименьшее число больных возвращались с рецидивами. Здесь, конечно, нужен мультидисциплинарный подход, работа в команде хирургов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов. Онкологический центр им. Н.Н. Блохина и организованное на его базе национальное общество онкомаммологов стараются проводить образовательные мероприятия для врачей из регионов. Школы, конференции, вебинары помогают осветить все вопросы, которые беспокоят врачей, вызывают у них наибольшие сомнения. И за этим следует повышение качества медицинской помощи.

Увеличить выживаемость, снизить смертность от онкологических заболеваний – значит хорошо лечить метастатический рак. Но здесь есть проблемы. В рамках клинической практики увеличение выживаемости пациентов происходит достаточно медленно, причем во всем мире. И если говорить о раке молочной железы, то есть подтипы, при которых происходит прибавка в общей выживаемости за последние годы за счет широкого внедрения новых препаратов, но существуют подтипы, у которых медиана общей выживаемости не меняется на протяжении последних пяти-шести лет и более.

Конечно, метастатический рак молочной железы – это хроническое неизлечимое заболевание. Большая часть пациенток – молодые женщины трудоспособного воз-

раста, они пытаются совмещать лечение с заботой о детях, работой. Они хотят просто продолжать свою жизнь, считая, что лишь какая-то часть ее должна быть потрачена на лечение. Качество жизни – очень емкое понятие, оно складывается не только из симптомов болезней и токсичности лечения. Это и социальный статус женщин на работе, в семье, и финансовые проблемы, которые возникают в связи с болезнью и лечением. Врачи, назначая малотоксичное и высокоэффективное лечение, пытаются облегчить пациенткам психологическое бремя, которое на них наваливается при диагнозе «рак молочной железы». Новые таргетные препараты (ингибиторы CDK и PI3K) буквально перевернули лечение метастатического гормонозависимого рака молочной железы. Они значимо увеличивают время до прогрессирования заболевания, в ряде исследований улучшают показатели выживаемости пациенток. Но для того чтобы пациентки имели доступ к этим препаратам, лекарства должны входить в списки жизненно важных лекарственных средств. «Шесть-семь лет назад онкологи смотрели только на какие-то определенные показатели, прежде чем назначить лечение, – говорит Коваленко. – Сейчас мы напоминаем рыбаков, которые закидывают сети, чтобы выявить маркеры, мутации, иммуногистохимические характеристики для подбора наиболее оптимального специфического таргетного лечения. Сегодня в фокусе мутации генов BRCA1/2 и PIK3CA, для которых есть таргетная терапия. Но вот препарат при последней мутации пока в списки ЖНВЛП не входит. Как уже было сказано, в Российской Федерации у 700 пациенток выявили эту мутацию, но лишь 100 из них получают лечение таргетным препаратом. Признаюсь, на самом деле этих пациенток гораздо больше, просто у врачей нет стимула отправлять пациенток на тестирование. Ну выявится мутация у этой пациентки… И дальше что? Объяснять ей “извините, мы не можем вас вылечить, так как нет доступа к препарату”? Поэтому так актуально внесение этого препарата в перечень ЖНВЛП».

Коваленко постаралась быть объективной и напомнила собравшимся, что в РФ зарегистрированы некоторые препараты, которые не получили регистрацию в некоторых европейских странах, в том числе при раке молочной железы. В этих государствах к процессу регистрации подходят жестко – с позиции финансовой и медицинской целесообразности, и не все пациенты могут их получить за счет бюджета страны.

РОССИЯ СТАРАЕТСЯ НЕ ОТСТАВАТЬ ОТ ПЕРЕДОВЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

В выступлении Коваленко прозвучала хорошая новость: «Начало регистрации в РФ препарата Энхерту (трастузумаб дерукстекан) планируется на осень 2022 г. Этот препарат сейчас произвел настоящий бум в лечении рака молочной железы, как HER2+, так и других подтипов. Он показывает отличные результаты и в лечении других нозологий. Что касается лекарства сацитузумаб говитекан, то здесь клинические испытания проходили без участия России, что затрудняет его регистрацию в РФ. Но все равно какие-то шаги будут предприниматься, вероятно, наблюдательное исследование. В любом случае нельзя добиться быстрой регистрации сацитузумаба говитекана. Возможно, понадобится несколько лет».

Есть смысл закладывать в формирование бюджета средства на ожидаемые препараты-новинки

Вера Витальевна Карасева, доктор медицинских наук, исполнительный директор Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,

рассказала, что RUSSCO работает в тесном взаимодействии с Ассоциацией онкологов России в проектах по созданию клинических рекомендаций, их модернизации, своевременному обновлению. Сегодня новые препараты достаточно быстро включаются в клинические рекомендации. Вместе с коллегами RUSSCO с нетерпением ждет прихода современных таргетных препаратов, поскольку за 20-летнюю историю подобной терапии они обеспечили самое прогрессивное лечение. В некоторых случаях инновационная терапия ведет к увеличению продолжительности жизни не просто на месяцы, а на годы и увеличивает шансы пациентов на более качественную жизнь, потому что таргетная терапия кардинальным образом отличается от химиотерапии по переносимости. В эти возможности вносит большой вклад Проект молекулярно-генетического тестирования, инициированный RUSSCO и существующий более 10 лет. За этот период выполнено свыше 130 000 тестов. В прошлом году – 15 000 (причем половина из них с использованием современных методов секвенирования NGS), благодаря чему было выявлено более 3000 пациентов, у которых есть предикторы ответа на инновационную терапию.

Внедряются новые тесты. В 2021 г. – два новых теста PIK3CA. Протестированы уже более 2300 пациентов. Ряд тестов появились в прошлом году, планируются новые в этом. Общество проводит не только тестирование, но и обучение лабораторий, контроль качества их работы.

Программа госгарантий — это невероятные возможности для пациентов, считает Карасева. Ситуация, когда препарата нет в ЖНВЛП, но он уже зарегистрирован и вошел в клинические рекомендации, казалось бы, обнадеживающая, значит, путь к пациенту будет короче, потому что уже доказана эффективность, налажена инфраструктура для тестирования предикторов. Но за ожиданием препарата стоит жизнь каждого отдельного пациента, который, не получив сейчас современную терапию, не проживет еще несколько лет.

Понятно, что ежегодно приходят два-три новых препарата (этот тренд в онкологии неостановим), которые будут требовать новых государственных трат: вновь понадобятся меры, для того чтобы сократить путь от регистрации до доступности препарата пациентам. И может быть, есть смысл заранее при формировании бюджета, его прогнозировании закладывать средства на новые препараты в следующий год, предложила Карасева.

Необходимые исследования невозможно тарифицировать

Андрей Евгеньевич Орлов, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Самарского онкологического клинического диспансера, главный внештатный онколог Минздрава Самарской области, еще раз обратил внимание собравшихся на важность диагностической составляющей, возможность проведения молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований для назначения современных средств. Самарская область – один из динамично развивающихся регионов. Уже с 2015 г. большая доля молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований погружена в систему ОМС, что дает возможность подбирать необходимую терапию. Но время движется вперед, прогресс развивается, и вводятся дополнительные необходимые исследования, которые, увы, невозможно тарифицировать из-за элементарного отсутствия регистрационных удостоверений на территории РФ. Территориальные фонды не могут провести расчет тарифа в соответствии с бюджетными требованиями и утвердить его в программе государственных гарантий. Зачастую препараты уже внесены в список ЖНВЛП, а государственное учреждение не может провести исследования. Если говорить о препаратах, то здесь должна быть полная сопряженность, считает Орлов. Если лекарство включено в клинические рекомендации, значит, препарат должен быть изначально в списке ЖНВЛП. Потому что за этапом включения препарата в медицинские рекомендации следует передача информации в центр контроля качества и экспертизы медицинской помощи для расчета тарифа, который врачи должны использовать в своих учреждениях, выставлять в счета. И соответственно формируется карта лечения пациентов, которую видит в сегодняшней информационной системе федеральный фонд ОМС и обеспечивает совместно со страховыми медицинскими организациями контроль качества оказания медицинской помощи.

«Мы должны четко регламентировать сроки проведения исследований и назначения терапии», – считает Орлов.

Проблема уточненной диагностики

Дронов пояснил: «Если препарат есть в клинических рекомендациях, его и обсчитать должны, и тариф под него сделать, но если его нет в ЖНВЛП, области придется закупать его за счет средств регионального бюджета. Если в Москве есть своя специальная программа поддержки пациентов – жителей столицы, то во всех остальных регионах такого резерва нет, и бюджетные возможности многих субъектов ограничены. Поэтому задача организаторов здравоохранения – и федеральных, и регуляторных органов – сделать так, чтобы найти вот этот оптимальный баланс, расширить перечень ЖНВЛП, потому что нахождение препарата в этом списке максимально приближает его к пациенту».

Дронов вернулся к проблеме уточненной диагностики. Невозможность ее проведения раньше использовалась для того, чтобы поставить дополнительный барьер на пути пациентов к новым методам лечения. К сожалению, этот метод не устарел. Но надо отдать должное федеральному проекту «Борьба с онкологическими заболеваниями», который предполагает создание сети референс-лабораторий. Они могут быть региональными, нет необходимости в каждом регионе иметь эти лаборатории.

Подводя итоги заседания, Дронов сказал: «Мы понимаем, что, конечно, многое будет зависеть от производителя. С учетом того что фармацевтика – это социально ориентированный бизнес, будем надеяться, что число препаратов, зарегистрированных в стране, несмотря на политическую ситуацию, будет расти. Надо отдать должное, практически все зарубежные партнеры сохраняют дух и присутствие в РФ, поэтому любая вменяемая организация, если она работает с целью извлечения прибыли, придет на российский рынок. Если раньше, до появления программы, ежегодно бюджет онкологических препаратов в нашей стране составлял 70 млрд рублей, то в этом году только средства ОМС составляют 220 млрд. Это не считая региональных бюджетов, списков ВМП-2, -3, федерального бюджета, возможностей системы добровольного медицинского страхования». НОП [2030]

112 тысяч потенциальных доноров костного мозга

В России начал работу единый регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, объявило Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА).

Лаборатории будут передавать в регистр данные о потенциальных донорах, а центры трансплантации – искать конкретного донора для своих пациентов. По данным на 2021 г., в России насчитывалось только 160 тыс. потенциальных доноров костного мозга, в то время как в Германии их почти 10 млн, а в мире – более 39 млн.

Ведение регистра стало возможным благодаря тому, что в стране начал действовать закон, регулирующий вопросы донорства и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Документ вступил в силу 1 сентября 2022 г. На его реализацию потребуется до 2023 г. 2,909 млрд руб.

Основная часть расходов предусмотрена на типирование главного комплекса гистосовместимости новых доноров для включения в регистр – 1,656 млрд руб. (ежегодно по 552 млн руб.). На забор, переработку, хранение, транспортировку и обеспечение безопасности костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в целях их трансплантации потребуется 914,767 млн руб., на медицинское обследование потенциальных доноров – 162,256 млн руб. Кроме того, 33 млн руб. запланировано на бесплатное медицинское обследование, лечение и реабилитацию доноров, а также на компенсацию оплаты проезда доноров к месту забора костного мозга и обратно.

Федеральный регистр позволит нарастить число потенциальных доноров костного мозга и значительно увеличить вероятность нахождения донора для конкретного пациента, отметила глава ФМБА Вероника Скворцова. По данным агентства,

подключение организаций к системе занимает не больше одного дня. В регистр уже переданы данные существующих государственных локальных регистров, это более 112 тыс. потенциальных доноров.

В ФМБА отмечают, что система отвечает всем требованиям по защите и безопасности персональных данных. НОП [2030]

RUSSCO проведет в Москве экзамен для врачей-онкологов

14 ноября 2022 г. в Москве состоится экзамен Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), который позволит специалистам использовать уникальную возможность проверить свои знания в области клинической онкологии.

Экзамен будет состоять из 100 вопросов, посвященных диагностике, механизмам действия лекарственных препаратов, тактике ведения пациентов, лекарственной терапии опухолей. Вопросы подготовлены ведущими экспертами RUSSCO М.И. Волковой, О.А. Гладковым, А.А. Маркович, Ф.В. Моисеенко, Д.Р. Насхлеташвили, А.А. Румянцевым, С.А. Тюляндиным, А.С. Тюляндиной, А.А. Трякиным, И.А. Утяшевым, М.Ю. Федяниным. Примеры вопросов размещены на сайте RosOncoWeb: https://rosoncoweb.ru/events/2022/11/14/questions.pdf. Там же начнется регистрация желающих принять участие в экзамене: https://rosoncoweb.ru/events/2022/11/14/

Регистрационный взнос для членов RUSSCO составляет 500 руб. Не члены общества оплачивают 1000 руб., при этом автоматически становятся членами и попадают в базу RUSSCO для получения всех информационных рассылок.

Основанием для регистрации и допуска на экзамен будет являться квитанция об оплате взноса. НОП [2030]

ФИНАНСЫ И СТРАХОВАНИЕ

Редкие злокачественные заболевания крови требуют особого внимания

Как совершенствовать гематологическую службу в России? Каковы актуальные потребности пациентов с редкими онкогематологическими диагнозами? Почему остро необходим централизованный учет пациентов с такими заболеваниями?

Кроветворная и лимфоидная ткани входят в десятку ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости в России и составляют порядка 5% (или 198,6 тыс. случаев) от всех злокачественных новообразований. Все они являются редкими (орфанными) заболеваниями. Речь идет в том числе о миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ, к которым относятся первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, хронический миелолейкоз и др.), при которых в костном мозге вырабатывается неконтролируемое количество клеток крови определенного типа вследствие мутаций, требующих качественной диагностики и внимательного учета, наравне со всеми опухолевыми заболеваниями системы крови.

Благодаря реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» система оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями значительно улучшилась. В 2021 г. в него дополнительно вошли онкогематологические диагнозы с кодами МКБ-10 С81–С96, а таже D45–D47 (МПЗ). Эта мера была нацелена на совершенствование процесса оказания медицинской помощи онкогематологическим пациентам в части оплаты проведенного лечения. Но при ее реализации возник ряд проблем. Так как онкологический и онкогематологический бюджеты не разделены между собой в рамках проекта, возникает проблема второстепенного финансирования опухолевых заболеваний системы крови, включая миелопролиферативные новообразования (МПН). Складывается впечатление, что деньги для диагностики и терапии данных редких пациентов выделяются по остаточному принципу.

Это также связано с проблемами учета пациентов в регионах, что приводит к искажению реальных цифр распространенности опухолевых заболеваний системы крови, а также МПН. В настоящее время в России отсутствует централизованный учет пациентов с гематологическими заболеваниями, что связано с отсутствием федерального регистра заболеваний системы крови. Существующий раковый (онкологический) регистр не позволяет учитывать все формы онкогематологических заболеваний, а часть из них, например D45–D47 по МКБ-10, в нем просто отсутствуют. Действующие формы федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья также не содержат полей для сбора информации о миелопролиферативных заболеваниях. В связи с этим регионы технически не могут считать таких пациентов, что приводит к проблемам в прогнозировании потребности, в финансировании, распределении объемов ОМС. Отсутствие полноценного учета всей популяции пациентов с заболеваниями системы крови, включая МПН, также отражается на достоверности оценки показателей смертности и летальности в Российской Федерации.

Ситуацию комментируют гематологи. «В России около полумиллиона человек имеют те или иные заболевания крови, – говорит Елена Николаевна Паровичникова, врач-гематолог, генеральный директор ФГБУ “НМИЦ гематологии” Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России. – Из этих пациентов у 250 тысяч – онкогематологические заболевания. Это немало, однако заметная часть больных не попадают в статистику. Существующая система регистрации пациентов распределена между большим количеством организаций, данные не консолидированы, нет исчерпывающей картины распространенности заболеваний и состояния пациентов, а значит, и объемы необходимой помощи для решения их проблем остаются неизвестными. Кроме того, мы не можем до конца оценить эффективность затрачиваемых государством средств на лечение этих пациентов, ведь гематологические заболевания зачастую требуют пожизненного мониторинга и отслеживания результатов терапии. Нашим центром совместно с Минздравом России ведется работа по решению проблемы учета, тестиру-

» Онкологический и онкогематологический бюджеты не разделены между собой в рамках федерального проекта. Финансирование диагностики и лечения опухолевых заболеваний системы крови происходит по остаточному принципу

ются пилотные проекты в регионах по совершенствованию форм федерального статистического наблюдения. Необходимо оценить реальное финансовое бремя онкогематологических заболеваний, чтобы добиться максимально эффективных результатов при оптимальных затратах».

Проблема учета пациентов связана также с низкой доступностью диагностических методов. В частности, для постановки диагноза МПЗ требуются патоморфологические исследования костного мозга и определение мутаций в генах. Сегодня в российских регионах работает ограниченное количество центров и лабораторий, где доступны такие тестирования, что приводит к увеличению времени на постановку диагноза и начало терапии. Кроме того, существует проблема финансирования диагностики: тарифы ОМС не включают проведение большинства тестирований, а также не покрывают стоимость уже включенных исследований, необходимых для постановки диагноза.

«Эффективность лечения зависит в первую очередь от качественной диагностики, – напоминает Василий Анатольевич Шуваев, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ "Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России". – Для этого нужны высококвалифицированные специалисты, подготовка которых занимает годы. По нашим данным, количество гематологических пациентов выросло в три раза, а количество врачей осталось прежним, и в регионах это ощущается особенно остро. Помимо этого, многие из необходимых анализов просто недоступны в некоторых регионах, приходится отправлять пробы в специализированные лаборатории, но для этого необходимо выстроить логистику и обеспечить ее финансирование. Многие заболевания требуют проведения специфических исследований, например цитогенетических и молекулярно-генетических, но многие из них дорогостоящие и не погружены в Программу государственных гарантий, а значит, не могут быть оплачены из системы ОМС. Правильный диагноз стоит дорого, но только он позволяет врачу подобрать пациенту эффективное лечение, которое продлит его жизнь».

Реальная клиническая практика нередко расходится с алгоритмами терапии, представленными в клинических рекомендациях. Это происходит отчасти из-за дефицита бюджетов регионов и низкого приоритета редких онкогематологических заболеваний среди региональной администрации по сравнению с более распространенными онкологическими диагнозами. В результате организация медицинской помощи для орфанной онкогематологии существенно недофинансирована. Подтверждают ситуацию и данные опросов, которые регулярно проводятся Всероссийским обществом онкогематологии «Содействие». Так, пациенты отмечают, что им периодически приходится оплачивать проведение лабораторных диагностических исследований за свой счет, хотя в соответствии с клиническими рекомендациями они должны выполняться в рамках программы ОМС. Они также часто указывают в своих ответах на проблему дефицита специалистов, сложности с записью на прием и ограничения в получении лекарственной терапии.

Лилия Федоровна Матвеева, президент Общероссийской организации инвалидов «Всероссийское общество онкогематологии "Содействие"», так расценивает эту проблему: «Безусловно, сегодня очень многое делается для совершенствования гематологической службы в России, однако потребности пациентов удовлетворяются не до конца. Согласно недавно проведенному нами опросу, 47% пациентов испытывали трудности с тем, чтобы своевременно попасть на прием к врачу, а 37% испытывали трудности в получении льготных лекарственных препаратов. Количество обращений в нашу пациентскую организацию также выросло. Все больше пациентов имеют активную позицию, осведомлены о существующих терапевтических решениях и стремятся реализовать свои права. Мы находимся в постоянном диалоге с государственными структурами, они в курсе существующих проблем, однако без регистра пациентов невозможно определить объемы необходимой помощи».

> Количество гематологических пациентов выросло в три раза, а число врачей в регионах осталось почти прежним

Тем не менее существуют регионы, в которых удалось успешно выстроить локальную систему учета пациентов с орфанными онкогематологическими заболеваниями. Таким примером служит опыт учета и диагностики МПН в Самарской области, которым поделился Игорь Леонидович Давыдкин, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. «В Самаре создана научно-педагогическая гематологическая школа профессоров А.И. Германова и В.А. Германова, оказывается высокотехнологичная медицинская помощь, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, – рассказывает он. – У нас ведется 15 гематологических регистров, в том числе тех пациентов, кто получает лечение в рамках госгарантий. Также у нас есть своя лабораторная база, дающая возможность устанавливать правильный диагноз, налажены маршрутизация пациентов, амбулаторная помощь. Кроме того, с прошлого года в регионе существует специальная комиссия под руководством министра здравоохранения Самарской области, профессора А.С. Беняна. Если пациенту необходимо дорогостоящее лечение, этот орган решает, из каких источников будет производиться финансирование. Это позволило решить ряд проблем, в том числе обеспеченности пациентов льготными лекарственными препаратами. То есть система работает, однако проблема недостатка ресурсов – как финансовых, так и кадровых – все равно остается».

Необходимо преодолеть административные барьеры, которые мешают оказанию эффективной помощи пациентам с редкими злокачественными заболеваниями крови. Совершенствование системы учета, повышение доступности диагностики и лечения пациентов этой группы позволят повысить качество их жизни и предупредить тяжелые формы заболеваний, которые приводят к преждевременной смерти, считают специалисты. НОП [2030]

ГЕНЕТИКА

Онкологические синдромы с наследственной историей

В отличие от других медико-генетических нозологий наследственные опухолевые синдромы встречаются относительно часто, составляя около 5–10% всех случаев онкологических заболеваний. Не менее 1% здоровых людей являются носителями патогенных мутаций, многократно повышающих риск развития злокачественных новообразований. Значение полногеномного исследования в диагностике рака, этические проблемы генетического тестирования при наследственных опухолевых синдромах, правовые основы медицинских вмешательств, осуществляемых в профилактических целях, и другие волнующие вопросы обсудили участники прошедшего в июне заседания Московского общества медицинских генетиков с участием Московского общества онкологов.

Свои особенности

Наследственным онкологическим синдромам присущи свои особенности, рассказала Ирина Демидова, заведующая лабораторией молекулярной биологии Московской городской онкологической больницы № 62 Департамента здравоохранения Москвы. По ее словам, в большинстве случаев имеет место аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание проявляется после наступления репродуктивного возраста, что позволяет передавать генетический дефект по наследству. Характерны определенные типы опухолей, которые часто возникают в раннем возрасте и имеют наследственную историю. Обычно это первично-множественные или синхронные/метахронные злокачественные новообразования. Выявлять поломки генов необходимо, чтобы вовремя начать профилактические мероприятия и выработать особые подходы к терапии, обеспечить персонализированное лечение, подчеркнула эксперт.

Говоря о значении полногеномного исследования в диагностике злокачественных новообразований, Ирина Демидова отметила, что основным его преимуществом является возможность исследования всех последовательностей, в том числе некодирующих, но осуществляющих важнейшие регуляторные функции и также подверженных возникновению потенциально патогенных структурных вариантов. Основными сложностями, кроме

> При использовании генетической информации врачи и ученые все чаще сталкиваются с этическими проблемами

общих для высокопроизводительного секвенирования проблем с верификацией средних и длинных indels и гомополимеров, являются вопросы аннотирования уникальных вариантов, особенно глубоких интронных.

При использовании генетической информации врачи и ученые все чаще сталкиваются с этическими проблемами, рассказала заместитель директора по научной работе Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, председатель Российского общества медицинских генетиков Вера Ижевская. Она отметила, что они есть не только в онкологии и онкогенетике, но и в других областях медицины, например в кардиологии или педиатрии. Но в случае с наследственными опухолевыми синдромами есть нюансы, главный из которых связан с тем, что специалисты часто имеют возможность помочь пациентам и их родственникам, а потому возрастает роль получаемой генетической информации не только для самого пациента, но и для его семьи. При этом с этической точки зрения приходится учитывать целый ряд вопросов. Например, кто использует данные: могут быть разные группы, заинтересованные в этой информации (врачи, исследователи, коммерческие компании, а иногда и государственные органы). Как используются данные: не нарушится ли конфиденциальность пациента, врачебная тайна, если эта информация без санкционирования пациентом попадет не в те руки, например к родственникам, работодателю, в страховую компанию и т.д.? Ведь для носителя мутаций это может быть чревато стигматизацией или даже дискриминацией на работе, при обучении, при страховании жизни и здоровья. Кроме того, встает вопрос о предъявлении требований к организациям, которые проводят тестирование, собирают и хранят данные. Они должны быть надежными, иметь мандат доверия от общества, а при отсутствии такого доверия социальная лицензия на использование данных может быть утрачена, предупредила Вера Ижевская. Она отметила, что соответствующий опрос, проведенный в 22 странах, показал, что российское население наименее доверчиво и не готово делиться своей информацией ни во благо науки, ни для собственного блага. Кроме того, эксперты ратуют за справедливость и равенство в доступе к генетическому тестированию.

Также в профессиональном сообществе активно обсуждаются такие темы, как возможное противоречие между семейным характером генетической информации и автономией пациента, конфиденциальностью и правом пациента не знать против права родственников на информацию. Пока законодательство защищает конфиденциальность пациента. Хотя право не знать, отнесенное к одному из фундаментальных прав во Всеобщей декларации о геноме человека и правах человека ЮНЕСКО, все чаще подвергается критике.

Эксперт отметила и еще одно противоречие: «Дело в том, что у нас вся медицина заточена на работу с больными людьми. Если появляется возможность выявить на доклинической стадии пациента с патогенными вариантами в генах наследственных раковых синдромов, то они должны получить медицинскую помощь. И тут требуется изменение принципов финансирования, вообще работы системы здравоохранения, для того чтобы понимать, за счет каких средств эти здоровые люди получают медицинскую помощь и насколько общество готово к такой предиктивной медицине. Вступают в противоречие принцип страховой медицины и финансирование услуги самим пациентом. Хватит ли ресурсов здравоохранения для помощи таким пациентам? Это должно быть просчитано, нужны пилотные проекты, подобные тем, что реализуют в Москве, чтобы понимать, насколько это возможно», – заключила Вера Ижевская.

> Россияне недоверчивы и не готовы делиться своей генетической информацией

СКРИНИНГ МОСКВИЧЕК НА ЧАСТЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ BRCA

Первым этапом программы стало формирование групп высокого риска. В нем приняли участие 107 300 женщин, из которых у 402 были выявлены частые мутации в этих генах, общая распространенность герминальных мутаций составила 0,374%. Все они были внесены в базу данных носителей мутаций в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами.

Программа обследования показала, что после получения результатов доля обращения пациентов, принимающих участие в научном исследовании, составляет от 2,7%. Из 402 пройти дообследование согласились только 11 человек, да и то после звонка из колл-центра. При этом после консультации специалиста, в том числе по телефону, доля обращений выросла до 82%. Процент возрастает, если пациенты самостоятельно оплачивали тест, констатировала Наталья Бодунова.

Носителей мутаций – под наблюдение

В Московском клиническом научном центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы реализовали программу по ранней диагностике злокачественных образований. Заведующая центром персонализированной медицины МКНЦ Наталья Бодунова поделилась этим опытом и рассказала о некоторых организационно-экономических аспектах в наблюдении носителей мутаций.

По ее словам, сложности в программе скрининга были обусловлены такими субъективными факторами, как низкая образованность, нехватка знаний о профилактике, невысокий уровень осведомленности, либо возникли вследствие убеждений,

в том числе религиозных. Играет роль и психологический фактор – порой от визита к врачу пациента удерживают беспокойство, страх, отсутствие социальной или семейной поддержки. Могут препятствовать и объективные факторы, например низкая доступность диагностики, непонятная пациенту логистика.

Что касается самого лечения и реабилитации, то сегодня особенно важен мультидисциплинарный подход, подчеркнула она, в процессе должны участвовать генетик, психолог, онколог, куратор/администратор. Необходима преемственность между центрами генетической диагностики и многопрофильными клиниками, а также формирование единой базы данных носителей мутаций.

Правовые основы

Есть ли правовые основы для медицинских вмешательств, осуществляемых в профилактических целях, в том числе в области онкогенетики? На этот вопрос ответила преподаватель кафедры медицинского права Московского государственного юридического университета им. О.Е. Кутафина Наталья Посулихина. Она указала на то, что с законодательной точки зрения профилактика сегодня направлена на укрепление здоровья через формирование здорового образа жизни, на предупреждение распространения заболеваний путем их раннего выявления, а также на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды обитания.

Каким образом профилактика будет реализовываться на практике? «С огорчением видим, что перечень этих мероприятий с правовой точки зрения по сути ограничивается информированием пациента о фактах риска неинфекционных заболеваний, о необходимости экстренного обращения за медицинской помощью, если возникают какие-либо жизнеугрожающие состояния, а также коррекцией основных факторов риска. Причем отсутствуют какие-либо уточнения по поводу того, как будут работать нормы юридической ответственности в том случае, если медицинский работник, корректируя основные факторы риска, сочтет нужным произвести какое-либо вмешательство на ранней стадии».

> Каковы правовые основы для медицинских вмешательств, осуществляемых в профилактических целях в области онкогенетики?

У всех на слуху случай с известной голливудской актрисой Анджелиной Джоли. Сдав анализ, она узнала о генетической предрасположенности к развитию рака груди в связи с мутацией генов BRCA1 и BRCA2 и сделала операцию по удалению молочных желез. Этот прецедентный случай заставил экспертов заговорить о том, где четкая правовая грань между здоровьем и болезнью.

«Какие риски с правовой точки зрения могут дать медицинскому работнику право произвести медицинское вмешательство, руководствуясь лишь данными о возможном, еще не случившемся отклонении в состоянии здоровья?» – задается вопросом Наталья Посулихина. Согласно ее выводам, российское законодательство в отношении профилактики не позволяет определить эту грань. «Мы видим, что с правовой точки зрения профилактика в сфере здравоохранения рассматривается в очень узком ключе. И сегодня это огромная проблема для возможности внедрения в практику персонализированной медицины, когда на ранних стадиях, при первичной профилактике можно принимать серьезные решения о медицинском вмешательстве. Что будет, если мы выявим не диагноз, а только риски и попробуем совершить какое-то медицинское вмешательство как некую первичную профилактику? В процессуальном контексте мы придем к юридической ответственности медицинского работника за по сути умышленное причинение тяжкого вреда здоровью, если вдруг что-то пойдет не так и пациент обратится с жалобой на ухудшение состояния своего здоровья».

Для того чтобы двигаться в сторону персонализированной медицины, с правовой точки зрения нужно конкретизировать, какая первичная профилактика должна осуществляться, какими способами и средствами, убеждена Наталья Посулихина. В противном случае «кнут» со стороны в том числе уголовного законодательства всегда будет висеть над медработником. Решить эту застарелую проблему – дело не одного дня, сложно вносить изменения в нормы 323-го закона, признает юрист. И предлагает другой путь: «Учитывая сегодняшнюю ситуацию, быстрее и проще было бы сделать это через клинические рекомендации. Врачебному сообществу надо взять на себя инициативу, разработать все необходимые критерии и внести их в действующие клинические рекомендации». НОП [2030]

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

umedp.ru/magazines elibrary.ru/contents

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Umedp МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

реклама

ГЕНЕТИКА

Как снизить риск рецидива в три раза

Более половины всех пациентов с онкологическими заболеваниями имеют полиморфизмы в генах ФНО-α. Этим объясняется растущий интерес к этой проблеме у специалистов во всем мире, среди которых и молекулярные биологи, и те, кто занимается вопросами канцерогенеза, и клиницисты. Количество публикаций о роли ФНО-α в патогенезе опухолевого процесса за последние 10 лет составило больше 32 тыс. У российских онкологов здесь есть собственные достижения: в июне на пресс-конференции в ТАСС журналистам представили инновационный метод терапии генно-инженерными лекарственными препаратами на основе ФНО-α и ИФН-α, который разработали и реализовали в одной из клиник.

Если обобщить опубликованные результаты исследований, как экспериментальных, так и клинических, то можно сделать вывод: пациент, имеющий полиморфизм драйверной зоны ФНО-α, например TNF308, имеет более высокий риск раннего прогрессирования онкологического заболевания и метастазирования, рассказал главный врач московской клиники онкореабилитации «OncoCareClinic 308» Павел Шабалкин. «То есть это прогностически неблагоприятный фактор. И специфического лечения для этой когорты пациентов до не-

давнего времени не существовало. Кроме того, по данным международных исследований, эти пациенты в принципе имеют низкие результаты лечения, то есть хуже отвечают на терапию. Если же пациент с полиморфизмом прошел полный курс противоопухолевого лечения, то, к сожалению, у него сохраняется риск раннего рецидива и прогрессирования болезни, соответственно такие пациенты должны находиться под более пристальным диспансерным наблюдением», – рассказал эксперт.

По его словам, запрос в базе PubMed в отношении полиморфизма TNF308 выдает более 300 ссылок. Статистика показывает, что за последние 15 лет исследователи во всем мире проявляют стабильно высокий интерес к этой мутации. Полиморфизм TNF308 ассоциирован с развитием различных морфологических форм ЗНО, таких как рак молочной железы, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак кожи и меланома.

Помимо опосредованного действия ФНО-α является противовоспалительным цитокином, то есть запускает каскад иммунных реакций и участвует в процессах в том числе противоопухолевого иммунного ответа, то есть сам по себе обладает прямым противоопухолевым действием.

Он может связываться с рецепторами на поверхности опухолевой клетки и запускать процесс ее апоптоза. Кроме того, он также участвует в запуске процесса гибели сосудов, которые питают опухоль. Такое многофакторное действие в конечном итоге приводит к активации собственной иммунной системы в борьбе с опухолью либо непосредственно к гибели опухолевых клеток под воздействием самого ФНО-α.

На основании этих исследований в клинике была сформулирована гипотеза о том, что при определении полиморфизма TNF308 можно использовать методику для прогноза развития заболевания, с тем чтобы у тех пациентов, у которых он обнаруживается, проводить соответствующую третичную профилактику. «То есть мы говорим о пациентах, которые уже завершили основной курс противоопухолевого лечения и имеют этот полиморфизм в гомо- или гетерозиготном состоянии. Такие пациенты нуждаются в пристальном наблюдении и, конечно же, должны получать определенную терапию», – сказал специалист.

Павел Шабалкин представил результаты, которые были получены в ходе проводившегося на базе клиники исследования по оценке эффективности комбинации лекарственных препаратов на основе ФНО-α и ИФН-γ. Суть предложенного метода иммуногенетической профилактики рака для пациентов, имеющих мутации TNF308, заключается в использовании поддерживающей иммунотерапии с применением генно-инженерных рекомбинантных лекарственных препаратов на основе ФНО-α и ИФН-γ. Метод может быть рекомендован пациентам с самыми различными локализациями ЗНО, на любом этапе противоопухолевого лечения, кроме инкурабельных пациентов, уточнил он.

> В исследуемой группе отмечено три случая рецидивов (не ранее 6 месяцев после окончания терапии) против 11 в контрольной группе

Дизайн исследования был достаточно простой. В исследование включались пациенты (n = 215) с различными формами ЗНО, преимущественно местно-распространенными (стадии 2А–3В), закончившие основной курс противоопухолевого лечения, с мутациями TNF308 (гомо- (21%) или гетерозиготный (79%)). Перед включением в наблюдательную программу все пациенты закончили основной курс противоопухолевого лечения, не имели признаков прогрессирования заболевания и не получали какой-либо поддерживающей терапии. Пациентов разделили на две группы: исследуемую (n = 107) и контрольную (n = 108). Период наблюдения составил 24 месяца (2018–2020 гг.). Планировали продолжать наблюдение, но пандемия внесла свои коррективы. Сейчас работу возобновили, будет продолжен дальнейший набор пациентов, чтобы усилить статистическую значимость.

Исследуемая группа получала комбинацию генно-инженерных лекарственных препаратов на основе ФНО-α и ИФН-γ через день в течение 20-дневного курса, затем следовал перерыв в 10 дней. Пациенты контрольной группы находились под динамическим наблюдением (УЗИ, МРТ один раз в три месяца в течение 24 месяцев).

В ходе клинического наблюдения отмечены достоверные различия по количеству рецидивов между исследуемой и контрольной группами: в исследуемой группе отмечено три случая рецидивов заболевания против 11 в контрольной группе. Все случаи рецидива заболевания были диагностированы не ранее 6 месяцев после окончания терапии. Отмечена хорошая переносимость терапии, не было зафиксировано серьезных нежелательных побочных реакций. Все пациенты исследуемой группы закончили полный курс терапии исследуемой комбинацией лекарственных препаратов.

Длительная иммунотерапия с использованием рекомбинантных препаратов на основе ФНО-α и ИФН-γ для пациентов, имеющих мутации TNF308, позволяет снизить риск прогрессирования и рецидива болезни более чем в три раза, заключил Павел Шабалкин. НОП [2030]

Иркутянин Дмитрий Пономаренко – победитель Онкологической олимпиады

Онкологическая олимпиада была организована Национальным обществом онкопульмонологов, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и Московским клиническим научным центром им. А.С. Логинова. Финал проходил в Москве в рамках Второго национального онкопульмонологического конгресса, посвященного лучшим стратегиям диагностики и лечения рака легких. Онкологическая олимпиада – это серия научно-образовательных мероприятий, проведенных в увлекательном формате. Ее задача – совершенствование клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака легкого, повышение доступности современных медицинских технологий в реальной практике, увеличение базы знаний и обмен опытом, вовлечение онкологов всех субъектов РФ в научно-практическую дискуссию.

Дмитрий Михайлович заведует химиотерапевтическим отделением № 1 Иркутского областного онкологического диспансера, кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории. Стаж его работы в онкологии более четверти века. Победитель Онкологической олимпиады ответил на вопросы журнала «Национальная онкологическая программа 2030».

Дмитрий Михайлович, каков Ваш путь в медицину? Почему выбрали ее профессией?

– В моей семье мама была врачом клинико-лабораторной диагностики, а отец преподавал в пожарно-техническом училище. И я всегда выбирал между этими двумя дорогами. В школьные годы я увлекался пожарно-прикладным спортом. Профессия пожарного казалась мне очень романтичной.

На решение повлиял мой школьный учитель Николай Николаевич Абаринов, заслуженный педагог, легендарная личность в Иркутске. Он привел нашу школьную команду к победе на областных соревнованиях в военно-патриотической игре «Зарница» и вывел на всесоюзный слет. Он говорил мне: «Дима, врач из тебя выйдет лучше, чем пожарный».

Тем не менее я всерьез готовился к поступлению и на лечебный факультет меда, и в «пожарку». Но экзамены в первый вуз были на два месяца раньше. Так я стал студентом Иркутского государственного медицинского института.

Как получилось, что занялись именно онкологией?

– На старших курсах института я выбрал для себя оперативную офтальмологию. В то время Святослав Федоров был живой легендой, и его пример подсказывал выбор специальности. Но оказалось, у меня контактный дерматит на моющие растворы, и дорога в хирургию была закрыта.

И тогда случай определил дальнейший выбор. Я встретился с удивительным врачом профессором В.В. Дворниченко, много сделавшей для онкологической школы в Сибири. Она стала моим учителем. В тот момент Виктория Владимировна набирала в онкологию новые кадры, в том числе и молодежь со студенческой скамьи. Она буквально заразила меня своей энергией, энтузиазмом и любовью к специальности. И вот уже 27 лет, как я работаю в онкологии.

Замечаете ли Вы изменения в российской онкологии за последнее время?

– Конечно, они происходят. Очень много обсуждений и откликов, в том числе негативных, вызывал новый порядок оказания помощи онкологическим больным. Однако на практике система работает, у пациентов и врачей расширяются возможности проведения телемедицинских консультаций и направления пациентов в определенных случаях на лечение в федеральные онкологические центры.

С другой стороны, изменения связаны с новыми технологиями и открытиями в медицине. Врачебная специальность сама по себе обязывает к постоянному обучению, а онкология с динамично развивающейся лекарственной противоопухолевой терапией уж подавно заставляет все время учиться.

На мой взгляд, главные достижения в российской онкологии – разработка и внедрение клинических рекомендаций, а также своевременная их актуализация. Это позволяет значительно повысить качество оказываемой специализированной помощи. Хотя, конечно, остаются нерешенными очень серьезные вопросы. Например, полное исполнение вносимых изменений в рекомендации требует и увеличения объемов финансирования. И это должно быть просчитано и заложено еще на

этапе принятия новых изменений, как правило дорогостоящих.

Чем может похвастаться химиотерапевтическое отделение № 1 Иркутского областного онкологического диспансера, где Вы трудитесь? Какие очевидные успехи есть в работе иркутских онкологов?

– Все вместе – новые стены диспансера, современное оборудование, качественная лаборатория, в том числе проводящая молекулярно-генетическая диагностику, и, прежде всего, высокий уровень подготовки специалистов – позволяет нам выполнять свою работу слаженно и профессионально. Наверное, поэтому в Иркутск за помощью в лечении онкологических заболеваний обращаются немало пациентов из других регионов.

Какие тенденции наблюдаете в лечении рака легкого в мире, России, Иркутске? Как Вы считаете, почему рак легкого до сих пор является острейшей проблемой современной онкологии?

– Рак легкого остается и, по всей видимости, будет оставаться серьезным вызовом в онкологии. Каждый четвертый больной среди общего числа вновь зарегистрированных онкологических пациентов и каждый третий умирающий от этих болезней – это больные раком легкого. От него ежегодно умирает больше больных, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых. Для этого есть много самых различных причин, в том числе высокий уровень заболеваемости, поздняя диагностика и связанный с этим высочайший уровень одногодичной летальности.

В целом рак легкого – одна из наиболее агрессивных форм опухолей, однако сейчас специалистам очевидно, что рак легкого – это десятки различных патологий, имеющих свои особенности клинического течения и прогноза. Мы становимся свидетелями и участниками революционных изменений в диагностике и лечении рака легкого. Сейчас происходит значительная персонализация выбора лечения. При некоторых формах рака легкого достигнуты потрясающие результаты лечения, когда даже при метастатическом процессе можно говорить если не об излечении, то о переводе в хроническую форму болезни, годами подлежащую лечению. Современная химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и/или их комбинации полностью меняют «правила игры» при раке легкого.

Однако только своевременной диагностики и персонализированного лечения для улучшения ситуации недостаточно. До 90% случаев рака легкого связано с курением, то есть это тот фактор, на который можно оказывать влияние и который снизит заболеваемость и, соответственно, смертность. В тех странах, где достаточно давно проводится борьба с курением, видны результаты в снижении заболеваемости и смертности, в изменении структуры заболеваемости различными формами рака легкого.

Еще один механизм, который поможет одолеть болезнь, – ранняя диагностика рака легкого, ведь до сих пор 2/3 всех впервые диагностированных раков приходится на третью и четвертую стадии заболевания. И с этим показателем напрямую коррелируют результаты лечения.

Как проходила олимпиада, в которой Вы приняли участие? По каким результатам Вы прошли в финал?

– 11 июня 2022 г. в рамках Второго национального онкопульмонологического конгресса в Москве состоялся финал Онкологической олимпиады – 2022. Это была серия научно-образовательных мероприятий, посвященных диагностике и лечению рака легкого, организаторами явились НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова и Национальное общество онкопульмонологов. Для меня участие в этом мероприятии, можно сказать, стало событием года.

Олимпиада стартовала в январе и проходила в несколько этапов. В ней участвовали врачи из 16 регионов России. В формате турнира с января по июнь 2022 г. проходили встречи с участниками из различных регионов Российской Федерации. Мы состязались в профессиональном мастерстве в области торакальной онкологии. Пройдя все этапы олимпиады, встречаясь с соперниками из Южно-Сахалинска, Москвы, Барнаула и Ярославля, я вышел в финал и одержал победу.

Ваши пожелания коллегам?

– Мои пожелания очень просты – сохранять оптимизм даже в наше непростое время, хотя простых времен никогда и не бывает, во всяком случае я не помню. Пусть у каждого будет надежный тыл: крепкая семья, верные друзья, интересные увлечения. Мне в жизни повезло, все это есть. НОП [2030]

На снимках:

кафедра онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования в 2016 году (в первом ряду вместе с Д.М. Пономаренко его учитель Виктория Владимировна Дворниченко);

с главным врачом Красноярского краевого клинического онкологического диспансера Русланом Александровичем Зуковым;

с коллегами на одной из конференций;

этапы олимпиады и строгий арбитр профессор Константин Константинович Лактионов;

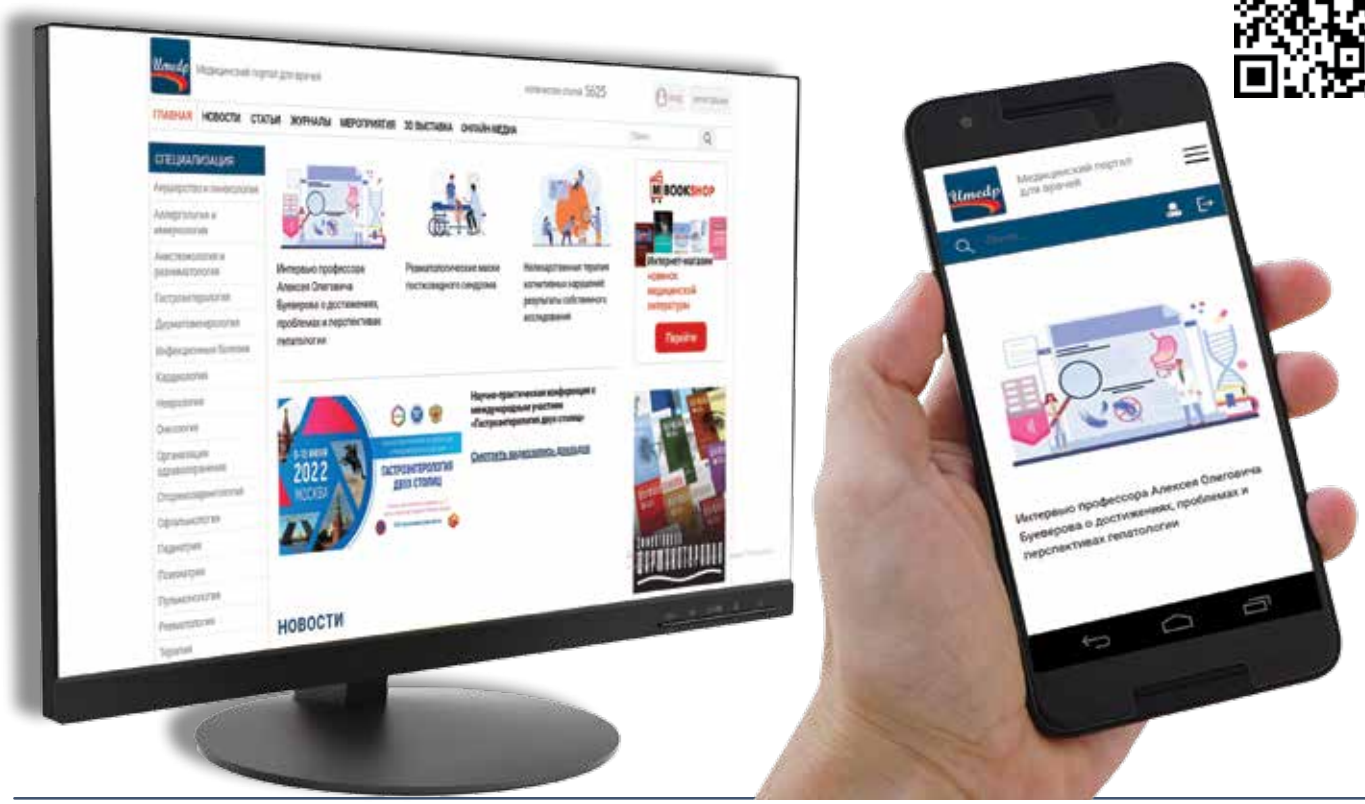
необычное увлечение доктора Пономаренко – заплыв на дистанции 1 морская миля (1850 метров) в Байкале в 2022 году, температура воды – 10–13 градусов.

Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru

Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания https://umedp.ru/online-events/



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

https://vk.com/vk.medforum
https://www.facebook.com/medforum.agency
https://www.instagram.com/umedp_/
https://www.youtube.com/umedpportal

Реклама

Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal

ТЕЛЕМЕДИЦИНА

Заочный консилиум и его законность. Обоснованность пересмотра сторонних заключений в референс-центре

На VIII Петербургском международном форуме «Белые ночи – 2022» А.Н. Малкова поделилась с коллегами своим опытом. Она организовала в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова телемедицинские консультации «врач – врач», а также занимается развитием сервиса «Личный кабинет пациента», интегрированного с сайтом Госуслуги, предоставляющего возможность оказывать консультации «врач – пациент».

Анна Николаевна МАЛКОВА,
заведующая отделом телемедицинских технологий и информационно-сервисной службой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Нормативная база у заочного консилиума достаточно большая, считает А.Н. Малкова. Вот самые используемые законы и приказы Минздрава России, которые применяются и в которых прописана законность удаленного телемедицинского консилиума:

- Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральный закон № 242-ФЗ от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья»;
- приказ Минздрава России от 30.11.2017 № 965 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий»;
- приказ Минздрава России от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

В пункте 1.14 приказа № 116н прописано, при каких нозологиях (по кодам МКБ) необходим заочный консилиум с применением телемедицинских технологий:

- при онкологических заболеваниях, входящих в рубрики C37, C38, C40–C41, C45–C49, C58, D39, C62, C69–C70, C72, C74 МКБ-10, а также соответствующих кодам международной классификации болезней – онкология (МКБ-О) 3-го издания 8936, 906–909, 8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3, 8249/3, врачу-онкологу онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики рекомендуется организовать проведение консультации или консилиума врачей, в том числе с применением телемедицинских техно-

логий, в федеральных медицинских организациях, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь.

В пункте 1.16 говорится, что, если тактика лечения в силу различных причин не устанавливается консилиумом лечебного учреждения, тоже можно провести телемедицинский консилиум. Никаких проблем и сложностей в этом не возникает.

- Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии, в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Обоснованность пересмотра сторонних заключений в референс-центрах, созданных в РФ в 2019 г., тоже прописана в пункте 1.15 приказа № 116Н: отправлять материалы на пациента возможно с помощью гистослайдов, цитослайдов или физических стеклоблоков для выполнения патоморфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования.

- В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

✓ цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

✓ цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов и исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

✓ биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Для оказания телемедицинских консультаций/консилиумов и/или направления цифровых изображений документы передаются по защищенным каналам связи:

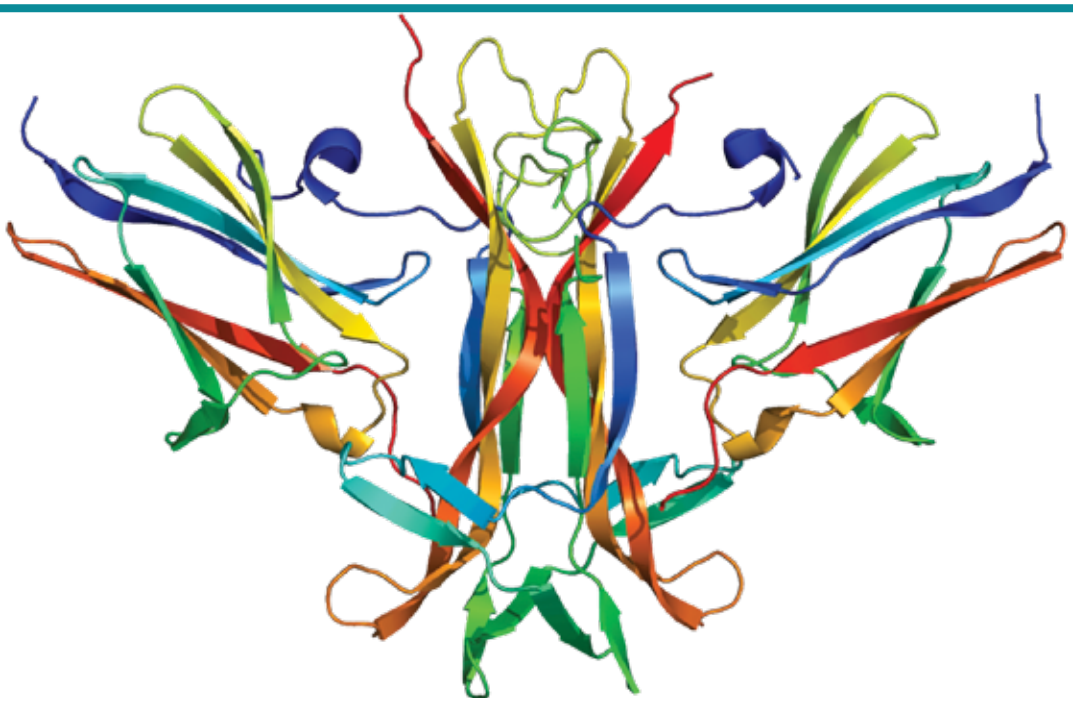
- Федеральная телемедицинская информационная система, разработчик – ВЦМК «Защита» (в 2020–21 гг. перешла в ведение ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России);
- ТМК ЕГИСЗ, разработчик – ФГБУ «Центральный НИИ организации и информации здравоохранения».

Учреждение (4-й уровень) имеет возможность выполнять заочное консультирование на основе медицинских документов, а также на основе цифровых копий гистологических, цитологических препаратов, микропрепаратов, дополнительных видов окрасок (ИГХ, гистохимических, FISH) микропрепаратов и различных рентгенологических изображений в zip-архивах, формат DICOM.

В 2022 г. на все запросы из всех учреждений Северо-Западного федерального округа ответ приходит в виде консилиума. За 5 месяцев этого года в РФ проведено более 2000 телемедицинских консультаций. На СЗФО приходится половина. 774 консультации – консилиумы. 145 – телемедицинские референсы. Что значит телемедицинский референс? Это направление именно документов вместе с прилагаемыми снимками, когда не требуется ответ клинициста, нужен только ответ врача-диагноста, пересмотр КТ, МРТ, ПЭТ/КТ или гистослайдов (цитослайды тоже присылают, но очень редко, в принципе пересматривать их тоже можно). Срок ответа на телемедицинский запрос не превышает 6 рабочих дней после получения запроса. 23% пациентов ежемесячно получают приглашения на госпитализацию или на очную консультацию в НМИЦ, в том числе и в виде консилиума. При проведении видеоконференции возможно присутствие пациента или его законного представителя.

А.Н. Малкова рассказала, что в НМИЦ также используется (и это не запрещено законом Российской Федерации) дистанционное взаимодействие «врач – пациент». Осуществляются идентификация, аутентификация участников процесса через ЕСИА и Госуслуги. Для получения учетной записи ЕСИА необходимо удостоверить свою личность с помощью паспортных данных, ИНН и СНИЛС. На официальном сайте НМИЦ есть возможность выйти в личный кабинет. Пациент точно так же, как специалист, может загрузить свои документы. Если пациент уже был на очной консультации в НМИЦ, и доктор оказывает дистанционную консультацию «врач – пациент», то, загружая свои данные, пациент точно так же получает документ – консультативное заключение. И точно так же может получить консилиум, если это необходимо. В этом случае консилиум тоже будет проводиться дистанционно, то есть пациент получит посредством личного кабинета две бумаги. Одна из них – это консультативное заключение врача-специалиста, у которого он был очно. Вторая – заочный консилиум, который пациент получит позже, когда будет проведен консилиум в НМИЦ онкологии.

С 2020 г. было создано более 20 000 личных кабинетов. Телемедицинские консультации «врач – пациент» используются, но, конечно, не так активно, как «врач – врач». По той самой причине, что заинтересованность врача в получении консилиума, конечно же, выше. Бывают сложные случаи, когда врач просто хочет получить ответ. В приказе № 116Н прописаны необходимые диагнозы, при которых врачи-специалисты из региона обязаны проконсультироваться с НМИЦ, напомнила А.Н. Малкова. НОП [2030]



Век прецизионной терапии наступил. Тестировать. Лечить. Побеждать

На сегодняшний день в практической онкологии наиболее актуальным считается соблюдение принципов персонализированного подхода в выборе тактики лечения пациентов, что невозможно без обязательного молекулярно-генетического тестирования. Известно, что изменения генов нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (NTRK) играют роль в развитии некоторых злокачественных опухолей, при этом в NTRK-позитивных опухолях зачастую имеет место слияние генов. Рассмотрению наиболее оптимальных методов диагностики NTRK-позитивных новообразований со слиянием генов и возможностей патогенетически оправданной таргетной терапии был посвящен симпозиум «Век прецизионной терапии наступил. Тестировать. Лечить. Побеждать», организованный в рамках VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2022».

Диагностика опухолей со слиянием генов NTRK: реальность и ожидание

Григорий Александрович РАСКИН,
доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, заведующий отделением патологической анатомии МИБС

Транслокации генов NTRK являются значимым онкогенным драйвером при различных солидных опухолях. По словам Г.А. Раскина, современные лабораторные технологии в онкологии солидных опухолей весьма разнообразны и включают традиционную гистологию и иммуногистохимию (ИГХ), флюоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), проточную цитометрию, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), секвенирование нового поколения (NGS). Последовательность использования этих методов играет определенную роль в идентификации NTRK.

Следует отметить, что семейство NTRK представлено тремя основными генами: NTRK1 (1q23), кодирующим белок TRKA; NTRK2 (9q23), кодирующим белок TRKB; NTRK3 (15q23), кодирующим белок TRKC. Белки TRKA, TRKB и TRKC обеспечивают развитие и диффе-

ренцировку чувствительных нейронов нервной ткани (формирование аксонов и дендритов), передающих информацию от болевых, термо- и тактильных механорецепторов, а также функционирование межнейронных и нейрорецепторных синапсов. TRK-рецепторы имеют внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный регионы, последний из которых содержит тирозинкиназный домен [1]. Основная функция TRK-рецепторов осуществляется путем связывания со специфическими лигандами-нейротрофинами (NGF, BDNF, NT-3/4).

Выделяют три типа перестроек NTRK с различными функциональными возможностями [2]. Они могут сопровождаться как повышенной экспрессией активной части химерного транскрипта, так и снижением экспрессии вплоть до полного отсутствия («молчащие» транслокации). «Для того чтобы понять, есть ли у маркера экспрессия, рекомендуется использовать иммуногистохимию», – уточнил докладчик.

Транслокации с участием генов NTRK1, NTRK2, NTRK3 отличаются чрезвычайным разнообразием, что ограничивает эффективность диагностики методом ПЦР. Потому что возможны как межхромосомные, так и внутрихромосомные перестройки, нередки сочетанные аберрации с участием нескольких генов (самые частые партнеры – ETV6, TPM3). Все это может сочетаться с другими генетическими нарушениями – мутациями TP53, PIC3CA, PTEN, METamp.

Слияние генов NTRK наиболее часто встречается в редких опухолях и редко встречается в распространенных опухолях [3]. Для некоторых редких опухолей наличие перестроек NTRK является патогномоничным – это секреторная карцинома молочной железы (> 90%), секреторная карцинома слюнной железы (90–100%), а также инфантильная фибросаркома (> 90%), врожденная мезобластическая нефрома (83–90%). Значительно реже (5–25%) слияние генов NTRK имеет место при стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), папиллярном раке щитовидной железы (ЩЖ), шпицоидной меланоме и совсем редко (< 5%) – при опухоли головы и шеи, раке легкого, холангиокарциноме, колоректальном раке (КРР), глиобластоме и др.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии pan-TRK-антител может использоваться в качестве скринингового метода по выявлению перестроек генов NTRK. Позитивным считается окрашивание хотя бы 1% опухолевых клеток. Локализацию экспрессии NTRK, отличную от цитоплазматической, обеспечивает партнер слияния. Имеется определенная корреляция между локализацией окрашивания и вариантом партнера. Чувствительность иммуногистохимического метода к выявлению слияний NTRK3 несколько ниже, чем для выявлений NTRK1 и NTRK2.

Г.А. Раскин привел несколько примеров тестирования NTRK с помощью иммуногистохимического исследования экспрессии pan-TRK, в том числе с антителами клона ERP 17341 (КРР, секреторная карцинома слюнных желез, протоковая карцинома ЩЖ, секреторный рак слюнной железы).

Метод pan-TRK ИГХ имеет высокую чувствительность и доступность, но ограничен низкой специфичностью. При наличии в тканях физиологической экспрессии белков TRK может быть получен ложноположительный результат. В частности, экспрессию pan-TRK, не ассоциированную с наличием перестройки NTRK, демонстрирует аденокистозный рак. В связи с этим для таких опухолей лучше использовать другой доступный молекулярно-генетический тест (ПЦР, FISH, при возможности NGS).

Метод ПЦР позволяет быстро проводить исследование, не нужно ждать набора пациентов. Однако ПЦР с заранее заданными параметрами выявляет не все возможные нарушения. К тому же, как и все методы, основанные на исследовании РНК, ПЦР крайне чувствителен к качеству материала.

Методы на основе высокопроизводительного секвенирования имеют высокую чувствительность и специфичность. Метод NGS на основе ДНК может анализировать несколько маркеров одновременно при существенно меньших требованиях к материалу. В то же время включение детекции перестроек катастрофически перегружает панель и требует существенного удорожания секвенирования. Метод NGS на основе РНК позволяет выявлять все виды перестроек. Важным недостатком является высокое требование к качеству образца, по этой причине до 30% материала не может быть исследовано.

Высокой чувствительностью, специфичностью и доступностью характеризуется метод FISH. Ограничением метода является необходимость выполнения трех гибридизационных проб для генов NTRK1, NTRK2, NTRK3, что существенно повышает его стоимость.

Согласно алгоритму тестирования ESMO (2018), для опухолей с высокой частотой транслокации NTRK рекомендуется использовать методы FISH или ПЦР. Для опухолей с низкой частотой транслокаций NTRK при недоступности секвенирования нового поколения рекомендуется проводить первичное тестирование иммуногистохимическим методом с последующим подтверждением NGS.

В резолюции российских экспертов по итогам Консультационного совета «Оптимизация алгоритма NTRK-диагностики» от 30 января 2021 г. указано, что тестирование NTRK целесообразно проводить не только для вышеперечисленных редких опухолей с высокой транслокацией NTRK [4]. Обязательному тестированию на наличие транслокации NTRK подлежат: папиллярный низкодифференцированный рак ЩЖ; НМРЛ при отсутствии драйверных мутаций; холангиокарцинома; веретеноклеточные саркомы; КРР с диким типом KRAS, NRAS, bRAf и с dMMR/MSI-H; рак поджелудочной железы; тройной негативный РМЖ; опухоли без ПВО; другие типы опухолей по усмотрению врача.

Резюмируя вышесказанное, Г.А. Раскин сделал следующие выводы:

- иммуногистохимия – метод выбора в скрининге NTRK-транслокаций, но опухоли головного мозга не могут быть протестированы иммуногистохимически;
- верификация транслокации NTRK должна проводиться либо FISH-методом, либо NGS;
- ПЦР может выступать как альтернатива FISH после или вместо применения иммуногистохимии.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Первый ингибитор TRK: новые возможности терапии опухолей со слиянием генов NTRK

Алексей Александрович ТРЯКИН,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий химиотерапевтическим отделением № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Докладчик сфокусировал свое выступление на оценке эффективности и безопасности ларотректиниба при терапии опухолей, содержащих перестройки NTRK.

Ларотректиниб – первый высокоселективный ингибитор TRK, характеризующийся выраженной активностью в отношении TRKA-, TRKB- и TRKC-рецепторов. Для ингибирования TRKA/B/C половина максимальной ингибирующей концентрации (C50) составляет 5–11 нМ [5]. Ларотректиниб действует селективно, специфичность связывания с TRK-рецепторами более чем в 100 раз выше по сравнению с другими 229 киназными рецепторами. Ларотректиниб проявляет высокую активность в центральной нервной системе (ЦНС), что немаловажно при лечении новообразований головного мозга и метастазов в головном мозге [6]. Препарат ларотректиниб (Витракви®) выпускается в двух формах – раствор для приема внутрь (20 мг/мл) и твердые желатиновые капсулы по 100 мг. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 100 мг два раза в день. Ларотректиниб (Витракви®) можно принимать с едой или без нее, формы взаимозаменяемы.

В июне 2022 г. состоялся очередной конгресс Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO). На конгрессе были представлены долгосрочные результаты эффективности и безопасности ларотректиниба в объединенном анализе пациентов с опухолями со слиянием тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) [7]. Полный список включал 244 пациента, у которых встречалось 25 типов опухолей. Наиболее распространенными были саркома мягких тканей (27%), инфантильная фибросаркома (19%), опухоли щитовидной железы (12%), рак слюнных желез (10%), легкого (9%) и КРР (6%).

Объединенный анализ продемонстрировал высокую эффективность применения ларотректиниба у пациентов с опухолями при наличии слияния TRK [7]. Согласно полученным результатам, медиана длительности ответа (ДО) составила 32,9 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 29,4 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ), которая равнялась 64%, не была достигнута. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 74%.

Объединенный анализ долгосрочных результатов подтвердил хороший профиль безопасности ларотректиниба [7]. Новые или непредвиденные сигналы безопасности при более длительном наблюдении у 83 пациентов (34%), получавших ларотректиниб более 24 месяцев, отсутствовали. В основном регистрировались нежелательные явления (НЯ) 1-й и 2-й степени тяжести, НЯ 3-й и 4-й степени имели место у 20% пациентов, 2% пациентов прекратили лечение из-за НЯ. В одном случае отмечались снижение эмоций, гиповентиляция, нейтропения и снижение нейтрофилов, еще у одного пациента наблюдалось повышение АЛТ и АСТ.

Во втором исследовании, представленном на конгрессе ASCO-2022, оценивался долгосрочный контроль эффективности и безопасности ларотректиниба у взрослых и детей с первичными опухолями ЦНС со слиянием TRK [8]. Оценивались 37 пациентов. По оценке исследователей, ЧОО равнялась 30%, у 83% пациентов произошло уменьшение опухоли, длительность ответа имела место в 53% случаев, ВБП – в 40%, ОВ – в 63% случаев.

На конгрессе ASCO-2022 также были представлены обновленные данные по эффективности и безопасности ларотректиниба у пациентов с положительным по слиянию TRK раком легкого [9]. Всего были включены 26 пациентов с положительной по слиянию TRK аденокарциномой легкого, при этом у 12 пациентов исходно были метастазы в ЦНС. Медиана возраста составила 51,5 года. Пациенты получали в среднем две предшествующие линии системной терапии. Ларотректиниб вновь продемонстрировал хорошую эффективность: среди 23 пациентов, оцениваемых независимым комитетом по этике , частота объективных ответов составила 83%, у 10 оцениваемых пациентов с метастазами в ЦНС ЧОО достигла 80%. ДО составила 72%, ВБП – 67%, ОВ – 72%, при этом медианы ДО, ВБП и ОВ не были достигнуты. Для 10 пациентов с метастазами в ЦНС доли 12-месячных ДО, ВБП и ОВ составили 26, 22 и 78% соответственно.

Ларотректиниб имеет хорошую доказательную базу эффективности и безопасности применения у пациентов с опухолями, содержащими перестройки NTRK. На основании данных клинических исследований ларотректиниб получил регистрацию во многих странах мира: 26 ноября 2018 г. в США, в 2019 г. в Бразилии, Канаде, ЕС, Гонконге, в 2020 г. в Тайване, Саудовской Аравии, Израиле, Швейцарии, Австралии, в 2021 г. в Японии. В июне 2022 г. препарат получил одобрение в Российской Федерации.

Ларотректиниб (Витракви®) в качестве монотерапии показан для лечения взрослых и пациентов детского возраста с солидными опухолями, которые демонстрируют слияние генов NTRK, с местно-распространенными, метастатическими заболеваниями, сопровождающимися вероятностью развития тяжелых осложнений в случае проведения хирургической резекции опухоли. Он показан и тем пациентам, для которых нет удовлетворительных вариантов лечения.

Завершая выступление, профессор А.А. Трякин акцентировал внимание коллег на высокой частоте встречаемости NTRK при MSI-high мКРР (5,3%) вне зависимости от мутаций KRAS, BRAF, наличия синдрома Линча. Этих больных необходимо тестировать с помощью FISH-метода или NGS, поскольку ИГХ плохо идентифицирует таких пациентов. Применение ларотректиниба может стать перспективным подходом к лечению пациентов с положительным по слиянию NTRK метастатическим колоректальным раком. Проведенный фармакоэкономический анализ со сравнением cost-effective продемонстрировал преимущество ларотректиниба перед энтректинибом у пациентов с мКРР со слиянием генов NTRK.

Локализация – ничто, онкодрайвер – все

Николай Владимирович ЖУКОВ,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России

Докладчик заметил: «Современные представления об онкогенезе опухолей изменили традиционное понимание концепции персонализированной медицины, которая считалась догмой еще в мои студенческие годы». Однако вне зависимости от года на календаре это была не персонализированная медицина, а много лечебных опций со случайным выбором.

Считается, что онкология – особенная специальность, поскольку диагнозы и лечение основываются на морфологическом исследовании субстрата опухоли. Между тем при оценке удельного веса больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2005–2015 гг. было установлено, что почти у половины больных раком легкого не оказалось морфологического подтверждения диагноза. Это объясняется тем, что основным фактором, определявшим вариант лечения НМРЛ в то время, был статус по ECOG. Морфологический подтип немелкоклеточного рака легкого не оказывал решающего влияния на выбор тактики лечения – четыре различных режима химиотерапии эмпирически применялись при всех подтипах НМРЛ [10]. «При очень многих опухолях морфологическую верификацию проводили далеко не всем пациентам», – уточнил докладчик.

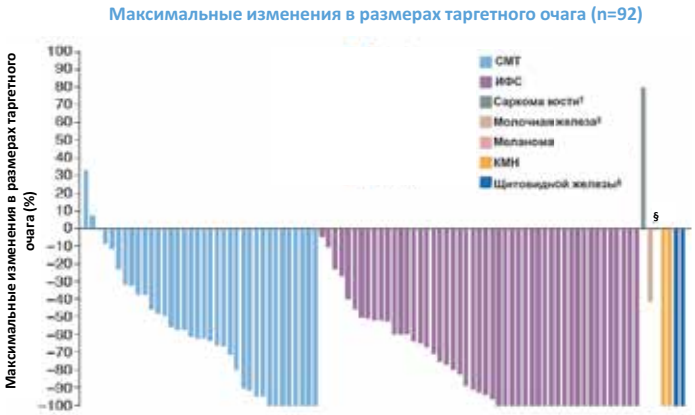
Спустя время пришло понимание, что появление и прогрессирование опухоли обусловлено не просто «быстрым делением клетки», а активацией и/или торможением множества сигнальных путей. И эти пути могут сильно отличаться от опухоли к опухоли, от больного к больному. Стало понятно, что отличительные признаки опухоли могут являться мишенями для противоопухолевой терапии. Но в действительности это заработало только тогда, когда удалось объединить мишень и лекарство. Ситуация действительно изменилась – был осуществлен переход от ни на что не влияющей описательной классификации к классификации мишеней, определяющей выбор терапии. Достигнутые успехи в терапии злокачественных новообразований, в том числе и НМРЛ, прежде всего обусловлены персонализированным подходом, соединяющим правильную популяцию больных с правильным лечением.

Что объединяет химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию? Все они назначаются с учетом диагноза (морфологического строения опухоли). В 2017 г. появилась информация о том, что мишень (предсказательный признак) может быть важнее гистологического типа опухоли при выборе терапии (tissue-agnostic therapy). С течением времени эволюция противоопухолевой терапии ознаменовалась появлением терапии, независимой от типа опухоли.

Ларотректиниб стал одним из первых ингибиторов, эффективно воздействующих на опухоли, содержащие перестройки NTRK. Препарат дал 76% ремиссии (причем подавляющее большинство длительностью более года) уже в фазах I–II клинических исследований, вне зависимости от гистологического типа опухоли. Обновленные данные, представленные на конгрессе ASCO-2022, показали, что ларотректиниб вновь продемонстрировал высокую эффективность у пациентов разных возрастов и с разными опухолями, содержащими перестройки NTRK [7].

Особого внимания заслуживают данные об эффективности и безопасности ларотректиниба у детей с опухолями со слиянием TRK [11]. На момент окончания сбора данных в анализ были включены 94 пациента, получавшие терапию ларотректинибом. В анализе встречались семь типов опухоли, включая инфантильную фибросаркому (52%), другие саркомы мягких тканей (40%), конгенитальную мезобластическую нефрому

- Ларотректиниб был активен при большинстве типов опухолей; по оценке ИССЛ, для 93 оцениваемых пациентов **ЧОО составила 84%** (95% CI 75, 91)



Эффективность на основании оценки ИССЛ	N=94
Оцениваемые пациенты, n	93
ЧОО, % (95% CI)¶	84 (75, 91)
Лучший ответ, n (%)¶	
ПО#	25 (27)
пПО	10 (11)
ЧО#	43 (46)
СЗ	11 (12)
ЧО	2 (2)
ND‖	2 (2)

- *Остеосаркома; †Секреторный рак молочной железы; ‡Дифференцированная карцинома щитовидной железы; § У пациента с меланомой размер целевого очага не изменился по сравнению с исходным уровнем.; Проценты основаны на количестве пациентов в анализируемой выборке или подгруппе; # Два ответа ожидают подтверждения; ‖ Пациенты, прекратившие прием исследуемого препарата без оценки после исходной. CI, доверительный интервал; КМН, конгенитальная мезобластическая нефрома; ПО, полный ответ; ИФС, инфантильная фибросаркома; ИССЛ, исследователи; ND, не определено; ЧОО, частота объективного ответа; пПО, патологический полный ответ; ПЗ, прогрессия заболевания; ЧО, частичный ответ; СЗ, стабилизация заболевания; СМТ, саркома мягких тканей.
- Mascarenhas L, et al. Poster presentation at ASCO 2022; Abstract 10030.

Непосредственный ответ опухоли

(2%), рак щитовидной железы (2%), саркому кости (1%), рак молочной железы (1%) и меланому (1%). Ларотректиниб был активен при большинстве типов опухолей. Для 93 оцениваемых пациентов (по оценке исследователей) ЧОО составила 84% (95% CI 75, 91). Согласно оценке отдаленных результатов, медианы ДО и ВБП составили 43,3 месяца и 37,4 месяца соответственно, доля 48-месячной ОВ равнялась 93% (95% CI 86, 99). Немаловажно, что при более длительном наблюдении не было выявлено новых или непредвиденных сигналов безопасности. НЯСЛ, зарегистрированные у 81% пациентов, были 1–2-й степени тяжести.

Для того чтобы продемонстрировать эффективность применения препарата ларотректиниб в рутинной практике, профессор Н.В. Жуков привел клинический пример.

Пациентка 1970 года рождения. В 2011 г. ей был поставлен диагноз «аденокарцинома легкого pT3n2M0». Проведена операция с последующей адъювантной и лучевой терапией. Дальнейшая терапия осуществлялась в одной из известных университетских клиник Германии. В 2013 г. у нее произошел рецидив заболевания с поражением плевры, перикарда, морфологически подтвержденный, EGFR-, ALK-, ROS-1-негативный. Пациентке провели шесть циклов терапии карбоплатином/пеметрекседом. С 2013 по 2017 г. она получала поддерживающую терапию пеметрекседом, которая была прекращена в связи с почечной недостаточностью. В 2018 г. возникло прогрессирование с поражением ЦНС. Проведенные в 2018–2019 гг. хирургическое лечение, лучевая терапия и иммунотерапия (ниволумаб) не смогли остановить прогрессирование заболевания и развившийся лептоменингеальный канцероматоз.

Вердикт немецких специалистов – больная больше не подлежит специфическому противоопухолевому лечению. В 2019 г. пациентка с рекомендациями по симптоматической терапии вернулась в Российскую Федерацию.

«Так случилось, что ее документы попали в поле моего зрения. Необычное течение заболевания, отсутствие тестирования на мишени с 2013 г. позволили предположить возможное носительство транслокаций NTRK, поэтому я попросил выполнить анализ пан-тирозинкиназы с целью выявления дополнительных мишеней для терапии», – пояснил докладчик. Первичное тестирование на наличие транслокации NTRK иммуногистохимическим методом дало положительный результат, который был подтвержден на молекулярном уровне. Таким образом, с первого же захода была найдена мутация, встречающаяся в 0,23% (95%CI 0,11–0,40) случаев, которая потенциально может изменить судьбу больной.

В августе 2019 г. пациентка начала прием анти-NTRK-препарата ларотректиниб. Выраженный клинический эффект появился уже в течение первой недели терапии. Проведенное через шесть месяцев контрольное исследование показало нарастание положительной динамики в виде уменьшения размеров очагов патологического контрастирования. Эффект сохраняется по настоящее время.

По словам профессора Н.В. Жукова, он искренне ждал появления препаратов TRK-ингибиторов в доступе с 2017 г., когда впервые увидел результаты исследований I/II фазы препарата ларотректиниб. Он первым в Российской Федерации применил этот препарат для лечения онкобольной и ничуть не разочаровался. Это действительно препарат, который меняет судьбы больных.

В целом NTRK – редкая ситуация в пределах одной нозологии, но если сложить их все с учетом рекомендаций «поголовного» тестирования, получится немало подлежащих терапии пациентов. «Для того чтобы этих пациентов стало больше, нужно их искать. Но как только вы их найдете, результат терапии вам точно понравится», – подчеркнул профессор Н.В. Жуков.

Заключение

После выступлений экспертов председатель симпозиума профессор Рашида Вахидовна Орлова провела дискуссию. Она показала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итоги, профессор Р.В. Орлова отметила, что слияния генов NTRK встречаются достаточно часто при различных видах онкологии и являются эффективной мишенью для современных таргетных препаратов, представителем которых является ларотректиниб (Витракви®). Представленные экспертами данные по эффективности и безопасности применения ларотректиниба (Витракви®) у пациентов разного возраста с опухолями, содержащими слияние генов NTRK, дают основание назначать препарат многим больным по факту наличия молекулярного признака, свидетельствующего о высоком шансе ответа на терапию. НОП [2030]

Литература

1. Кечин А.А., Андриянова А.И., Филипенко М.Л. Структурные перестройки генов NTRK: характеристика, методы детекции и таргетная терапия онкологических заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20 (6): 120–133.
2. Yun J., Yang L., Park H.-Y., et al. Dysregulation of cancer genes by recurrent intergenic fusions. Genome Biology. 2020; 21: 166.
3. Vaishnavi A., Le A., Doebele R. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 2015; 5: 25–34.
4. Андреева Ю.Ю., Делекторская В.В., Демидова И.А. и др. Резолюция по итогам Консультативного совета «Оптимизация алгоритма NTRK-диагностики». Архив патологий. 2021; 83 (5): 71–75.
5. Drilon A., Laetsch T., Kummar S., et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (8): 731–739.
6. Ziegler D.S., Wong M., Mayoh C., et al. Brief report: potent clinical and radiological response to larotrectinib in TRK fusion-driven high-grade glioma. Br. J. Cancer. 2018; 119 (6): 693–696.
7. Drilon A., Hong D.S., Van Tilburg C.M., et al. Poster presentation at ASCO 2022; Abstract 3100.
8. Perreault S., Drilon A., Lassen U., et al. Poster presentation at ASCO 2022; Abstract 2010.
9. Drilon A., Lin J., Kummar S., et al. Poster presentation at ASCO 2022; Abstract 9024.
10. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 92–98.
11. Mascarenhas L., Van Tilburg C.M., Doz F., et al. Poster presentation at ASCO 2022; Abstract 10030.

Опухоли, ассоциированные со слияниями генов NTRK, относятся к злокачественным новообразованиям, могут поражать и взрослых, и детей, при этом возраст начала, а также локализация заболевания могут быть любыми[1-91]

Взрослые

- Глиомы **(0,2 - 3,1%)**
- Секреторный рак слюнных желёз **(до 100%)**
- Секреторный РМЖ **(66,7 - 100%)**
- Аденокарцинома поджелудочной железы **(0,1 - 0,6%)**
- Холангиокарцинома **(0 - 3,6%)**
- Рак щитовидной железы **(0 - 35,7%)**
- НМРЛ **(0 - 2,6%)**
- ГИСО **(0,5 - 3,2%)**
- КРР **(0,1 - 2,0%)**
- Меланома **(0,2 - 1,3%)**
- Саркомы мягких тканей **(0 - 2,9%)**

Дети

- Глиомы **(0 - 6,3%)**
- Шпитцоидные неоплазмы **(1,9 - 33,3%)**
- Папиллярный рак щитовидной железы **(8,6 - 25,9%)**
- Инфантильная фибросаркома **(90,9 - 100%)**
- Конгенитальная нефрома **(41,5 - 92,9%)**
- Секреторный РМЖ **(66,7 - 100%)**
- Гистиоцитоз клеток Лангерганса **(1,1%)**

Заболевание является тяжёлым, прогрессирующим, исход – без соответствующего лечения – неблагоприятный. В целом для пациентов с распространенными опухолями и наличием гибридного гена NTRK доступные варианты лечения при неэффективности стандартной терапии ограничены. Для некоторых пациентов доступных вариантов лечения не существует. Многие пациенты, получающие терапию отчаяния с использованием существующих альтернатив, не получают от нее пользы из-за известной токсичности доступных видов лечения или наличия сопутствующих заболеваний, которые при продолжающемся лечении потенциально приводят к ухудшению качества жизни.

В международной практике появился новый подход к терапии злокачественных новообразований ассоциированных со слияниями генов NTRK, при котором показание к назначению лечения основывается на наличии опухолевого биомаркера – слияния генов NTRK – вне зависимости от гистологического типа опухоли. При этом речь идет о заболевании местно-распространенном, метастатическом или где хирургическая резекция может привести к тяжелой заболеваемости, и для которого нет удовлетворительных вариантов лечения.

В связи с этим в мире разрабатываются и регистрируются лекарственные препараты – TRK-ингибиторы. Препараты характеризуются высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Так, в клинических исследованиях TPK-ингибиторов частота объективного ответа пациентов, уже не имевших альтернативных вариантов лечения, доходила до 75% и более. Также в исследованиях TRK-ингибиторы демонстрировали убедительные результаты по общей выживаемости и длительности ответа (медианы ОВ и ДО могут достигать 32 месяца и более), а также по выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП может достигать 29 месяцев и более).

На данный момент, некоторые TRK-ингибиторы одобрены к применению FDA и EMA, а также включены в наиболее авторитетные клинические рекомендации по лечению онкологических заболеваний.

В России в 2022 был зарегистрирован первый селективный ингибитор TRK, который позволит пациентам со злокачественными новообразованиями, ассоциированными со слияниями генов NTRK, получить таргетную терапию

TRK/NTRK – рецепторные тирозинкиназы / нейротрофические рецепторные тирозинкиназы, ВБП – выживаемости без прогрессирования, ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль, ДО – длительность ответа, КРР – колоректальный рак, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ОВ – общая выживаемость, РМЖ – рак молочной железы.

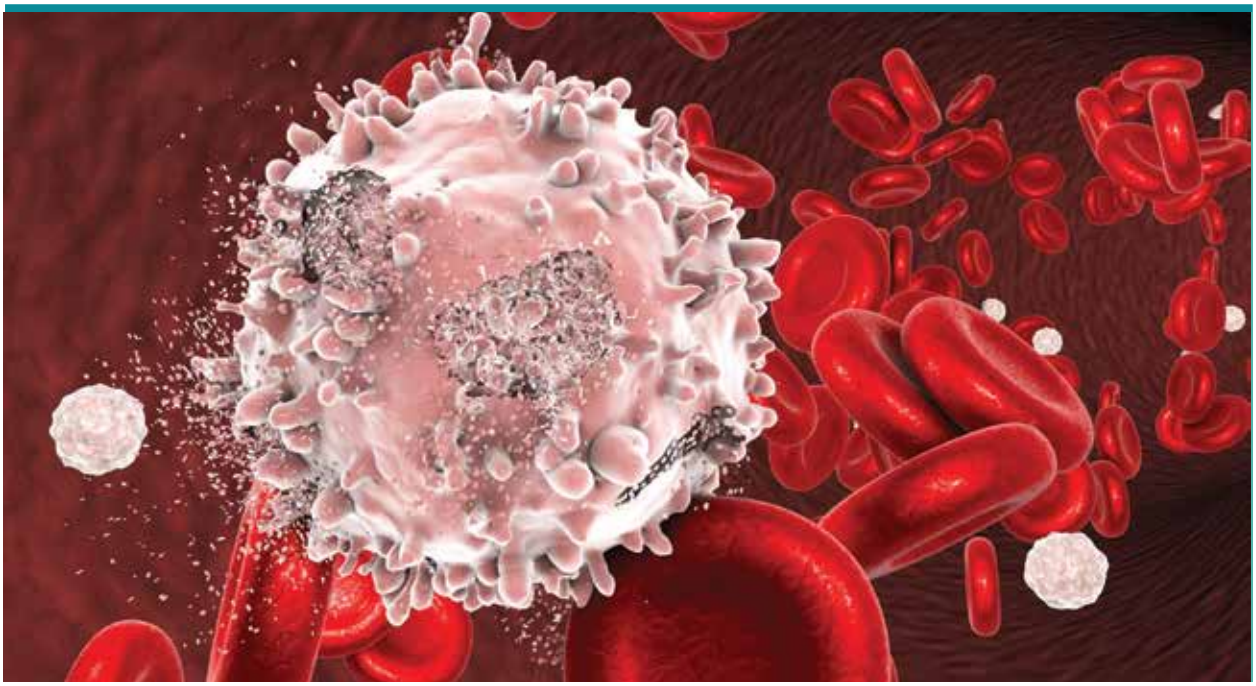
Список литературы: a. Okimoto RA, Bivona TG. Tracking down response and resistance to TRK inhibitors. Cancer Discov. 2016;6(1):14-16. b. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 2015;5(1):25-34. 1. Ferguson SD, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2018;77:437–442. 2. Jones DT, et al. Nat Genet. 2013;45:927–932. 3. Qaddoumi, et al. Acta Neuropathol. 2016;131:833–845. 4. Yoshihara K, et al. Oncogene. 2015;34:4845–4854. 5. Okamura R, et al. JCO Precis Oncol. 2018:2:1–20. 6. Subramaniam DS, et al. J Clin Oncol. 2017:35:2019. 7. Stransky N, et al. Nat Comms. 2014;5:4846 .8. Zehir A, et al. Nat Med. 2017;23:703–713. 9. Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019;32:147–153 ,10. Zheng Z et al. Nat Med. 2014;20:1479–1484.11. Kim J et al. PLoS One. 2014;9:e91940. 12. Frattini V et al. Nat Genet. 2013;45:1141–1149. 13. Serrano-Arevalo ML. et al. Med Oral Pathol Cir Bucal. 2015;20:e23–e29. 14. Krings G. et al. Mod Pathol. 2017;30:1086–1099. 15. Skálová A. et al. Am J Surg Pathol. 2010;34:599–608. 16. Ito Y. et al. Am J Surg Pathol. 2015;39:602–610. 17. Bishop JA. et al. Hum Pathol. 2013;44:1982–1988. 18. Skálová A. et al. Am J Surg Pathol. 2016;40:3–13. 19. Church AJ. et al. Mod Pathol. 2018;31:463–473. 20. Guillmette J. et al. Hum Pathol. 2019;83:50–58. 21. Tognon C. et al. Cancer Cell. 2002;2:367–376. 22. Diallo R. et al. Verh Dtsch Ges Pathol. 2003;87:193–203. 23. Osako T. et al. Histopathology. 2013;63:509–519. 24. Lowery MA. et al. Clin Can Res. 2017;23:6094–6100. 25. Pishvaian MJ. et al. Clin Can Res. 2018;24:5018–5027. 26. Singhi AD. et al. J Clin Oncol. 2018;36:292. 27. Ross JS. et al. Oncologist. 2014;19:235–242. 28. Ling Q. et al. Ann Oncol. 2018;29:mdy269,073. 29. Lowery MA. et al. Clin Can Res. 2018;24:4154–4161. 30. Westphalen CB. et al. Clin Transl Oncol. 2019: [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s12094–018-02030-6. 31. Bounacer A. et al. Br J Can. 2000:82:308–314. 32. Pfeifer A. et al. Genes Chromosomes Cancer. 2019: doi: 10.1002/gcc.22737. [Epub ahead of print]. 33. Brzezianska E. et al. Mutat Res. 2006:599:26–35. 34. Wajjwalku W. et al. Jpn J Can Res. 1992;83:671–675. 35. Bongarzone I. et al. Clin Can Res. 1998:4:223–228. 36. Bongarzone I. et al. J Clin Endocrinol Metab. 1996:81:2006–2009. 37. Sassolas G. et al. Thyroid. 2012;22:17–26. 38. Musholt TJ. et al. Surgery. 2000;128:984–993..39. Leeman-Neill RJ. et al. Cancer. 2014;120:799–807. 40. Bastos AU. et al. Eur J Endocrinol. 2018;178:83–91. 41. Liu RT. et al. Clin Endocrinol. 2005;63:461–466. 42. Kitamura Y. et al. J Hum Genet. 1999:44:96. 43. Lee MY. et al. Cancer Res Treat. 2017;49:906–914. 44. Lee SE. et al. Thyroid. 2017;27(6):802–810. 45. Lu Z. et al. Oncotarget. 2017;8(28):45784–45792. 46. Park K. et al. USCAP Meeting. 2018:98:235. 47. Pesenti C. et al. Endocrine. 2018;61:36–41. 48. Sánchez Guerri I SM. et al. ECC. 2018;29:73.49. Cancer Genome Atlas Research Network. Cell. 2014;159:676–690. 50. Smallridge RC. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E338–E347. 51. Costa V. et al. Oncotarget. 2015;6:11242–11251. 52. Beimfohr C. et al. Int J Cancer. 1999:80:842–847. 53. Benayed R. et al. J Clin Oncol. 2018:36:12076. 54. Nakamura A. et al. Ann Oncol. 2017:28:mdx671,004. 55. Wang W. et al. J Thorac Oncol. 2018:13:S719. 56. Farago AF. et al. JCO Precis Oncol. 2018:2018. 57. Varella-Garcia M. et al. J Thorac Oncol. 2015;10:S246. 58. Chen MW. et al. Ann Oncol. 2017:28:viii6. 59. Blakely CM. et al. J Clin Oncol. 2016:34:e23079. 60. Ou S. et al. IASLC. 2017:12:S1848. 61. Schrock AB. et al. J Thorac Oncol. 2018:13:1312–1323. 62. Suh JH. et al. Oncologist. 2016:21:684–691. 63. Brenca M. et. al. J Pathol. 2016:238:543–549. 64. Shi E. et al. J Transl Med. 2016;14:339. 65. Park DY. et al. Oncotarget. 2016;7:8399–8412. 66. Créancier L. et al. Cancer Letters. 2015:365:107–111. 67. Hechtman JF. et al. Mol Cancer Res. 2016:14:296–301. 68. Lezcano C. et al. Am J Surg Pathol. 2018;42:1052–1058. 69. Boddu S. et al. JCO Precis Oncol. 2018:1–8.. 70. Ravi V. et al. Cancer Res. 2017:77:P2-12-01. 71. Wu G. et al. Nat Genet. 2014:46:444–450. 72. Tauziede A. et al. Virchows Archiv. 2018;473:PS-16-009; 73. Wu G et al. Mod Pathol. 2016;29:359–369. 74. Wang L. et al. J Mol Diagn. 2017:19:387–396. 75. Prasad ML. et al. Cancer. 2016;122:1097–1107. 76. Cordioli MI. et al. Thyroid. 2017;27:182–188. 77. Ricarte-Filho JC. et al. J Clin Invest. 2013;123:4935–4944. 78. Potter SL. et al. Cancer Research. 2018;78:A36. 79. Picarsic JL. et al. Pediatr Dev Pathol.2016;19:115–122. 80. Rubin BP. et al. Am J Pathol. 1998;153:1451–1458. 81. Bourgeois JM. et al. Am J Surg Pathol. 2000;24:937–946 . 82. Hung YP. et al. Histopathology. 2018;73:634–644. 83. Argani P. et al. Mod Pathol. 2000;13:29–36 . 84. Knezevich SR. et al. Cancer Research. 1998;58:5046–5048 . 85. El Demellawy D. et al. Pathology. 2016;48:47–50. 86. Vokuhl C. et al. Pediatr Blood Cancer. 2018;65:e26925. 87. Pavlick D. et al. Pediatr Blood Cancer. 2017;64:e26433. 88. Cai J. et al. Int J Cancer. 2019;144:117–124. 89. Cocco E. et al. Nat Rev Clin Oncol.2018;15:731–74. 90. Stevens TM, Parekh V. Arch Pathol Lab Med 2016;140:997–1001. 91. Abe M. et al. Int J Surg Case Rep 2015;9:8–11.

реклама

Предназначено для специалистов здравоохранения
АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2; Тел.: + 7 (495) 231 12 00.

PP-VIT-RU-0012-1

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ



Минимальная остаточная болезнь – важные аспекты клиники и диагностики

Определение минимальной остаточной болезни на раннем этапе терапии у пациентов с острыми лейкозами позволяет не только своевременно прогнозировать наступление рецидива, но и оценить чувствительность опухоли к химиотерапии и эффективность проводимого лечения. На симпозиуме, организованном при поддержке компании «Фармстандарт» в апреле 2022 г. в рамках объединенных VI Конгресса гематологов и III Конгресса трансфузиологов России, прозвучали доклады ведущих российских экспертов. Они были посвящены прогностическому значению выявления остаточной популяции бластных клеток у пациентов с острыми лейкозами, определению критериев оценки минимальной остаточной болезни, новым подходам к терапии острых лейкозов с применением методов иммунотерапии.

Новые подходы в мониторинге минимальной остаточной болезни в борьбе с острыми лейкозами

Ирина Владимировна ГАЛЬЦЕВА,
кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, руководитель сектора иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)

По результатам российских исследований терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), важной проблемой неэффективности терапии остаются рецидивы. Пятилетняя общая выживаемость больных, проходящих терапию в соответствии с российскими протоколами лечения, составляет 53,3% для В-клеточного ОЛЛ (В-ОЛЛ) и 67,5% для Т-клеточного ОЛЛ (Т-ОЛЛ) (Ph-негативные ОЛЛ), для ОМЛ данный показатель равен 33% [1, 2].

В настоящее время стандартом оценки эффективности лечения острых лейкозов становится мониторинг нали-

чия минимальной остаточной болезни (МОБ) – остаточного лейкемического клона у пациентов с острыми лейкозами. Результаты российских исследований продемонстрировали, что пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных ОМЛ может составлять до 37% без учета МОБ-позитивного или МОБ-негативного статуса [2]. Опубликованные итальянскими исследователями результаты протокола терапии ОМЛ у взрослых показывают, что в группе пациентов с ОМЛ, которым выполняли мониторинг МОБ, двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 54% [3].

Очевидно, что выделение тех или иных факторов прогноза напрямую связано с выбором терапевтической тактики. Следует отметить, что факторы риска, влияющие на прогноз пациентов с острым лейкозом, всегда оценивают в рамках конкретных протоколов. Так, в протоколе ОЛЛ-2009 для пациентов с Ph-негативным В-ОЛЛ факторами, влияющими на прогноз, признаются установленный возраст и исходный лейкоцитоз [1].

В протоколе ОЛЛ-2016 прогностическими факторами прежде всего являются тип лейкоза в дебюте заболевания (ранний Т-ОЛЛ), цитогенетическая характеристика бластных клеток для В-ОЛЛ и статус МОБ [4].

В протоколе ОЛЛ-2016 также отмечены факторы риска развития рецидива. Подтверждено, что у пациентов с Ph-негативными ОЛЛ независимым значимым фактором неблагоприятного прогноза стала персистенция МОБ на 70-й день [5].

В 2020 г. экспертами Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) были введены дополнительные критерии оценки прогноза пациентов с ОМЛ. Выделены крайне благоприятная группа риска – пациенты с транслокацией t(16;16)(p13;q21) и инверсией inv(16)(p13.1;q22), биаллельной мутацией CEBPA, а также крайне неблагоприятная группа – больные с мутацией в гене TP53, с комплексным кариотипом [6].

Неблагоприятный прогноз при острых лейкозах обусловлен персистенцией остаточных опухолевых клеток [1]. Как уже отмечалось, МОБ, или минимальная измеряемая остаточная болезнь, – небольшое количество опухолевых клеток, остающихся после проведенной химиотерапии, которые могут быть определены лабораторными методами с высокой чувствительностью у пациентов с клинико-гематологической ремиссией [7]. Для определения МОБ исследование проводят в полной ремиссии острого лейкоза (для полной ремиссии в пунктате костного мозга необходимо наличие 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при этом количество нейтрофилов в периферической крови должно быть более $1{,}0 \times 10^9$/л, количество тромбоцитов – более 100×10^9/л при отсутствии экстрамедуллярных лейкемических очагов) [7].

Таким образом, даже при достижении полной ремиссии может оставаться определенное количество опухолевых лейкемических клеток, негативно влияющих на прогноз [7]. Согласно рекомендациям ELN 2018 г. по ОМЛ, МОБ является независимым прогностическим показателем, который необходим для стратификации риска и планирования лечения. Доказано, что отсутствие МОБ является наиболее благоприятным прогностическим вариантом полной ремиссии [8].

Сегодня разработано несколько методов оценки МОБ при острых лейкозах, отличающихся по трудоемкости, чувствительности и стоимости. К классическим методам, определяющим МОБ, относят полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Этот метод стандартизован, обладает высокой чувствительностью и точностью, однако сложен методически и требует от исполнителя наличия опыта работы. Также для определения МОБ применяют такие методы, как многоцветная проточная цитометрия [7]. Основным преимуществом метода многоцветной проточной цитометрии является возможность определения МОБ в 90% случаев всех лейкозов. Среди недостатков метода можно выделить смену иммунофенотипа опухолевого клона в ходе лечения, недостаточное различие антигенных профилей опухолевых и нормальных клеток, а также трудности в оценке МОБ-статуса при низкой клеточности образца костного мозга [9]. На сегодняшний день экспертами ELN обсуждается применение новых методов определения МОБ, в частности секвенирования нового поколения NGS, отличающегося относительной скоростью, высокой чувствительностью, возможностью определения уникальных генетических паттернов. На данный момент этот метод недостаточно стандартизован, отличается высокой стоимостью и минимальным количеством данных о его клинической значимости [8].

В случае наличия мутаций в генах NPM1, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11 и PML-RARa обязательно должна быть оценена МОБ методом ПЦР в определенных точках терапии. Мутации в генах FLT3-ITD, FLT3-TKD, NRAS, KRAS, DNMT3A, ASXL1, IDH1, IDH2, MLL-PTD и гиперэкспрессия EVI1 не должны быть использованы как одиночные МОБ-маркеры. Однако исследование этих мутаций может быть полезным в случае их комбинации с другими МОБ-маркерами. Гиперэкспрессия гена WT1 не исследуется как одиночный МОБ-маркер, если есть другие мутации. Оценка МОБ с помощью метода ПЦР проводится при остром промиелоцитарном лейкозе и CBF-лейкозах [8].

Определение МОБ-статуса у пациентов с острыми лейкозами на раннем сроке терапии позволяет оценить чувствительность опухоли к лечению и эффективность проводимой терапии. Отмечается, что мониторинг МОБ методом многоцветной проточной цитометрии основан на детекции лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа (ЛАИФ). Существует два подхода для детекции МОБ методом многоцветной проточной цитометрии. Первый (классический) подход заключается в отслеживании дебютного ЛАИФ. Второй подход определения МОБ («продвинутый подход», «метод пустых мест», «отличный от нормального») появился недавно, и его можно применять для поиска клеток с иммунофенотипом, не встречающимся при нормальном созревании лейкоцитов [9].

Принципы определения МОБ с помощью метода многоцветной проточной цитометрии заключаются в оценке показателей образцов костного мозга, поис-

ке популяции клеток с ЛАИФ (группа из 20 и более клеток с одинаковыми характеристиками экспрессии антигенов и показателями светорассеяния), подсчете количества аномальных клеток от всех ядросодержащих клеток (в процентах) и индивидуальной чувствительности анализа. Иммунофенотип бластных клеток в дебюте заболевания помогает в определении остаточных опухолевых клеток в период ремиссии, но возможна смена иммунофенотипа за время проведения терапии [9].

Если минимальной была принята популяция, состоящая из 20 клеток, то чувствительность определяется таким образом: 20, деленное на количество подсчитанных клеток и умноженное на 100%. Рекомендованная чувствительность метода должна составлять 0,01. Если среди всех клеток не обнаружено 20 лейкемических клеток, то делается заключение, что МОБ не выявлена, с указанием чувствительности анализа [9].

Для определения МОБ методом многоцветной проточной цитометрии в лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» сегодня используются современные 10–13-цветные панели для ОЛЛ и ОМЛ, что позволяет исследовать большое количество антигенов и достигать высокой чувствительности метода.

Было продемонстрировано, что анализ цитометрических данных при определении МОБ у больных ОМЛ и ОЛЛ требует экспертного знания иммунофенотипа всех клеточных компартментов костного мозга [9].

Безусловно, определение порога и ключевых точек исследования МОБ является актуальным для каждого конкретного протокола терапии. Так, в отечественном протоколе ОЛЛ-2016 контрольными точками являются 70-й, 133-й, 190-й дни терапии [10].

Было установлено, что оптимальный порог МОБ находится в интервале от 0 до 0,1% для ОМЛ. (Эти данные соответствуют рекомендациям ELN 2018 и 2021 гг. [8, 11].) Таким образом, пациенту при определении МОБ более 0,1% присваивается МОБ-позитивный статус. Было отмечено, что в соответствии с протоколом ОМЛ-2017/2021, разработанным отечественными авторами, показатели общей и безрецидивной выживаемости в контрольных точках зависят от МОБ-статуса. Данные показатели были наиболее высокими у пациентов с МОБ-отрицательным статусом после первого и второго курсов терапии.

В заключение было отмечено, что долгосрочные результаты терапии острых лейкозов определяются не только исходными молекулярно-генетическими характеристиками лейкемических клеток, но и химиочувствительностью. Суррогатным маркером этого показателя является МОБ. Обнаружение МОБ в период полной ремиссии острого лейкоза является независимым прогностическим фактором развития рецидива, который используют для окончательной стратификации пациентов на группы риска и принятия решения о модификации терапии. Клинически значимый порог МОБ должен оцениваться в рамках конкретного протокола терапии и в определенных точках исследования [9]. При выборе клинически значимого порога МОБ должны учитываться последствия ошибок определения МОБ-статуса на разных этапах мониторинга МОБ. По данным исследований, МОБ-статус в первой ремиссии острого лейкоза перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) определяет вероятность развития рецидива после алло-ТГСК и общую выживаемость [7, 12].

Таким образом, важными и необходимыми условиями для определения МОБ-статуса при остром лейкозе являются не менее чем 10-цветный анализ, правильно подобранные панели моноклональных антител, достаточная лабораторная чувствительность исследования, хорошее качество образцов костного мозга и высокая квалификация персонала лаборатории [13].

Значение определения минимальной остаточной болезни в рамках протокола многоцентрового проспективного клинического исследования ОЛЛ-2016

Ольга Александровна АЛЕШИНА,
кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач гематолог, онколог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, старший научный сотрудник сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

В современных рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) по лечению ОЛЛ отмечено, что определение МОБ после индукционного курса химиотерапии является необходимым этапом терапии и имеет ключевое значение для оценки прогноза пациентов, выбора лечебной тактики, в том числе решения о необходимости проведения алло-ТГСК [14].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что достижение негативного МОБ-статуса ассоциировано с более длительной выживаемостью без прогрессирования, общей выживаемостью как у детей, так и у взрослых пациентов с ОЛЛ [15]. Кроме того, установлено, что персистенция МОБ определяет выживаемость вне зависимости от срока терапии на всех этапах лечения пациентов с острыми лейкозами [16].

Мониторинг МОБ становится рутинной клинической практикой при лечении ОЛЛ, однако требует применения высокочувствительных, точных и надежных методов. На сегодняшний день для оценки МОБ-статуса у пациентов с ОЛЛ доказана эффективность определения иммунофенотипа опухолевых клеток методом многоцветной проточной цитометрии [17].

Исследование МОБ используют для рассмотрения возможности изменения схемы терапии или для оценки необходимости проведения алло-ТГСК. В ряде исследований показано, что персистенция МОБ является значимым фактором прогноза перед и после алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ [18].

Были представлены результаты российского многоцентрового исследования по терапии ОЛЛ у взрослых – ОЛЛ-2016. В отличие от предыдущей программы ОЛЛ-2009, в исследовании ОЛЛ-2016 применяли централизованный мониторинг МОБ методом многоцветной проточной цитометрии и была внедрена деинтенсификация химиотерапевтического подхода, в частности, в четвертой и пятой консолидации отсутствовали высокодозные курсы химиотерапии с целью уменьшения токсичности лечения. Кроме того, было сокращено количество вводимой аспарагиназы для уменьшения частоты неблагоприятных событий на фоне поддерживающей терапии, связанных с ее токсичностью [19]. В рамках исследования определяли, насколько необходима высокодозная консолидация в виде выполнения алло-ТГСК для пациентов с Т-ОЛЛ. Главной целью настоящего исследования было определение прогностического значения МОБ и эффективности мониторинга МОБ в образцах костного мозга методом проточной цитометрии [5].

Мониторинг МОБ проводили на 70-й день (конец индукции), 133-й день (конец третьего курса консолидации) и 190-й день (конец пятой консолидации), а также перед алло-ТГСК. Образцы костного мозга из 11 включенных в исследование центров доставлялись в течение 24 часов в лабораторию иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва) [20].

После получения результатов проведено сравнение протоколов лечения ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2016. Несмотря на отказ от высокодозной консолидации в исследовании ОЛЛ-2016, анализ данных продемонстрировал сопоставимые показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с Ph-негативным ОЛЛ в рамках обоих протоколов лечения [21]. В рамках протокола ОЛЛ-2016 были проведены молекулярные и цитогенетические исследования у больных Ph-негативным ОЛЛ [5]. Получены данные, подтверждающие прогностическую значимость определения цитогенетических групп высокого риска у больных с Ph-негативным В-ОЛЛ [5]. Кроме того, установлено, что пациенты с ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor, ETP) относятся к группе крайне неблагоприятного прогноза. Это связано как с плохим ответом на индукционную терапию, так и с высокой частотой развития рецидива заболевания. При достижении первой клинико-гематологической ремиссии эти пациенты должны быть рассмотрены как кандидаты для выполнения алло-ТГСК [22].

Во время исследования изучали особенности динамики МОБ в зависимости от варианта иммунофенотипа – Ph-негативного В-ОЛЛ или Т-ОЛЛ. Отмечен быстрый клиренс МОБ при Т-ОЛЛ. В группе пациентов с В-ОЛЛ зафиксирован более медленный ответ [20].

Также в исследовании оценивали вероятность развития рецидива и динамику показателей безрецидивной выживаемости у больных с Т-ОЛЛ в зависимости от проведения аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) с последующей поддерживающей терапией или поддерживающей химиотерапии без ауто-ТГСК. Показано, что включение ауто-ТГСК не улучшает показатель безрецидивной выживаемости у больных Т-ОЛЛ, в том числе с МОБ-позитивным статусом после завершения индукционной терапии (70-й день). Более того, установлено, что персистенция МОБ перед ТГСК является фактором неблагоприятного прогноза. Полученные данные позволяют пересмотреть ранее опубликованные рекомендации о необходимости выполнения ауто-ТГСК всем пациентам с Т-ОЛЛ [23].

В целом по итогам протокола ОЛЛ-2016 можно сделать вывод, что именно персистенция МОБ при окончании индукционной терапии является важнейшим фактором, определяющим выживаемость и долгосрочные результаты терапии у пациентов с ОЛЛ [5].

Перспективным направлением в лечении пациентов с В-ОЛЛ является включение иммунотерапии в первую линию терапии с целью достижения долгосрочных результатов [7].

Исследование ОЛЛ-2016 продемонстрировало сопоставимые результаты по клиренсу МОБ в сравнении с другими терапевтическими протоколами [10]. Детекция МОБ на 70-й день при В-ОЛЛ и при Т-ОЛЛ является достоверным фактором риска при оценке безрецидивной выживаемости [24]. Это точка принятия решения о тактике лечения, то есть окончания индукции при оценке МОБ. Ауто-ТГСК при Т-ОЛЛ не улучшила результаты терапии больных, в том числе с персистенцией МОБ [23]. Интерпретация результатов МОБ и принятие решений должны различаться в зависимости от стадии мониторинга. Алло-ТГСК не является терапией спасения при детекции МОБ, потому что выявление МОБ перед трансплантацией – фактор высокого риска для рецидивов ОЛЛ.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

BiTE-антитела при минимальной остаточной болезни острого В-лимфобластного лейкоза

Сергей Николаевич БОНДАРЕНКО,
доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии трансфузиологии и трансплантологии факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург)

Минимальная резидуальная (остаточная) болезнь – небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими одну лейкемическую клетку на 10^{4-6} исследуемых. Основными методами детекции МОБ являются проточная цитометрия и ПЦР. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки МОБ [7, 12].

МОБ можно назвать минимальной только условно. По результатам исследований, 10-летняя бессобытийная выживаемость взрослых пациентов, достигших МОБ-негативного статуса, составила 64%, а у не достигших – 21% [25].

По данным многочисленных исследований, наряду с лейкоцитозом 30–10^9/л и более для В-ОЛЛ, 100–10^9/л и более для Т-ОЛЛ, фенотипом В-I для В-ОЛЛ, фенотипом Т-1–II–IV для Т-ОЛЛ, наличием транслокации t(4;11) и другими характеристиками, к критериям группы высокого риска ОЛЛ относят МОБ-положительный статус, определяемый с помощью метода проточной цитометрии. Поэтому новые принципы терапии ОЛЛ предусматривают многоуровневую оценку МОБ [26].

В Российской Федерации продолжает активно изучаться протокол ОЛЛ-2016, подготовленный экспертами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Экспертами опубликованы данные о наличии группы пациентов, которые на ранних этапах индукционной терапии и в процессе последующей консолидации сохраняют МОБ. Так, у пациентов, которые сохраняют МОБ-положительный статус на 70-й день терапии, наблюдается статистически достоверное увеличение риска неблагоприятного исхода [24]. Похожие результаты получены и в исследованиях зарубежных авторов. Так, показано, что у пациентов с МОБ-негативным статусом отмечаются лучшая выживаемость, меньшая частота рецидивов и, по некоторым данным, может не потребоваться применение алло-ТГСК. В свою очередь положительный МОБ-статус обусловливает худшую выживаемость как в первой ремиссии, так и в первом рецидиве, а также требует использования метода алло-ТГСК [27].

Любопытно, что персистенция МОБ – предиктор плохого прогноза даже у пациентов с ОЛЛ низкого цитогенетического риска. По данным исследований, у пациентов с ОЛЛ и МОБ-положительным статусом, но со стандартной цитогенетической группой риска все равно вероятность рецидива выше, чем у пациентов высокой цитогенетической группы риска, но с отрицательным уровнем МОБ на программной химиотерапии [28].

В последние годы успехи в терапии ОЛЛ связаны с внедрением методов иммунотерапии. Новые возможности применения таргетной терапии позволяют достичь клинико-гематологической ремиссии у пациентов с острыми лейкозами с высоким риском развития рецидива и неэффективностью стандартной химиотерапии [7, 12].

Значительным прорывом в терапии В-ОЛЛ было появление моноклональных антител, прежде всего блинатумомаба, который является биспецифическим активатором Т-клеток (BiTE) и представляет собой антитело, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Блинатумомаб активирует эндогенные Т-клетки, соединяя CD3 в комплексе Т-клеточного рецептора с CD19 на доброкачественных и злокачественных В-клетках [7].

Препарат зарегистрирован в Российской Федерации и имеет четко прописанные показания: в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов у взрослых, у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов, которые должны быть резистентны к терапии как минимум двумя ингибиторами тирозинкиназы и не иметь альтернативных вариантов лечения, а также в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов у взрослых в фазе

первой или второй полной ремиссии с наличием МОБ ≥ 0,1% [29].

Эффективность блинатумомаба у пациентов с В-ОЛЛ и наличием МОБ доказана в клинических исследованиях. Установлено, что блинатумомаб является эффективным препаратом у данной категории пациентов и хорошо переносится, если применяется при персистенции МОБ [30, 31].

По данным многоцентрового рандомизированного клинического исследования BLAST, назначение блинатумомаба приводило к высокой частоте молекулярных ответов и улучшало долгосрочные исходы у пациентов с резистентной к химиотерапии МОБ. МОБ-негативный результат после применения блинатумомаба наблюдался в 78% случаев. Если у пациентов регистрировался МОБ-негативный статус при применении блинатумомаба, то в этом случае отмечались статистически значимо более длительные общая выживаемость и безрецидивная выживаемость по сравнению с пациентами, которые не достигли МОБ-негативного статуса. Блинатумомаб обладает удовлетворительной переносимостью. При этом наиболее частыми нежелательными явлениями были повышение температуры тела, головная боль, тремор и нейтропения [31].

> По данным многоцентрового рандомизированного клинического исследования BLAST, назначение блинатумомаба приводило к высокой частоте молекулярных ответов и улучшало долгосрочные исходы у пациентов с резистентной к химиотерапии МОБ

Таким образом, результаты исследования BLAST способствовали расширению показаний для терапии блинатумомабом. Была показана высокая эффективность у пациентов с МОБ-положительным статусом, что характеризовалось увеличением показателей общей выживаемости и безрецидивной выживаемости.

Блинатумомаб обладает совершенно иным механизмом действия по сравнению с химиотерапией и способен существенно изменить стратегию лечения ОЛЛ. Раннее назначение блинатумомаба МОБ-позитивным пациентам с Ph-негативным В-ОЛЛ позволяет добиться МОБ-негативного статуса, увеличения показателей общей и безрецидивной выживаемости и улучшения прогноза заболевания [7, 31].

Персистирующая МОБ после проведения стандартной химиотерапии является неблагоприятным прогностическим фактором и увеличивает риск рецидива заболевания. Статус МОБ во время программной химиотерапии необходимо учитывать при принятии решений о дальнейшей тактике лечения. Токсичность иммунотерапии, в частности анти-CD19, является управляемой, обратимой и менее выраженной, чем токсичность интенсивной полихимиотерапии [32]. НОП [2030]

Литература

1. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Троицкая В.В. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009. Терапевтический архив. 2016; 7: 15–24.
2. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов. Терапевтический архив. 2019; 91 (7): 4–13.
3. Venditti A., Piciocchi A., Candoni A., et al. GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood. 2019; 134 (12): 935–945.
4. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 томах. Под ред. В.Г. Савченко. Т. 1. М.: Практика, 2018.
5. Gavrilina O.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., et al. Interim results of Russian acute lymphoblastic leukemia (RALL-2016) study with centralized MRD-monitoring and randomization for autologous HSCT with non-myeloablative conditioning in adult ph-negative ALL patients. Blood. 2019; 134 (Suppl. 1): 5072. Доступно по ссылке: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118629982.
6. Herold T., Rothenberg-Thurley M., Grunwald V., et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34 (12): 3161–3172.
7. Клинические рекомендации «Острые лимфобластные лейкозы». Под ред. В.Г. Савченко. 2020.
8. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S., et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2018; 131 (12): 1275–1291.
9. Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. и др. Исследование минимальной остаточной болезни у пациентов с острыми миелоидными лейкозами методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (обзор литературы). Онкогематология. 2018; 13 (1): 83–102.

10. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология. 2021; 66 (2): 192–205.
11. Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021; 138 (26): 2753–2767.
12. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы». Под ред. В.Г. Савченко. 2020.
13. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М. и др. Технические аспекты определения минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Клиническая онкогематология. 2021; 14 (4): 503–512.
14. NCCN Guidelines 1.2022 Acute lymphoblastic leukemia.
15. Berry D.A., Zhou S., Higley H., et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. JAMA Oncol. 2017; 3 (7): e170580.
16. Brüggemann M., Raff T., Flohr T., et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006; 107 (3): 1116–1123.
17. Van Dongen J.J.M., van der Velden V.H.J., Brüggemann M., et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood. 2015; 125 (26): 3996–4009.
18. Spinelli O., Peruta B., Tosi M., et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2007; 92 (5): 612–618.
19. Басхаева Г.А. Определение мутационного статуса гена IKZF1 при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых: дис. … канд. мед. наук. М., 2018.
20. Gavrilina O.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., et al. MRD status did not correspond to the relapse incidence within one year of follow-up by non-intensive but non-interruptive approach: the first interim results of the Russian prospective multicenter RALL-2016 trial for ph-negative adult ALL. Blood. 2018; 132 (Suppl. 1): 5185–5185.
21. Parovichnikova E.N., Gavrilina O.A., Troitskaya V.V., et al. Two consecutive multicenter Russian acute lymphoblastic leukemia (RALL) studies in Ph-negative adult ALL: successes and pitfalls, 325114; EP360. Доступно по ссылке: https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325114/elena.parovichnikova.two.consecutive.multicenter.russian.acute.lymphoblastic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Drall-2016.
22. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Троицкая В.В. и др. Эффективность лечения взрослых больных острым Т-лимфобластным лейкозом по протоколу ОЛЛ-2009 Российской научно-исследовательской группы по изучению острых лейкозов. Терапевтический архив. 2013; 8: 29–32.
23. Гаврилина О.А., Исинова Г.А., Котова Е.С. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови не улучшает прогноз у больных с Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ)/лимфомами (ЛБЛ) по данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология. 2022; 67 (S2): 32.
24. Гаврилина О.А. Значение персистенции минимальной резидуальной болезни, определяемой методом многоцветной проточной цитометрии, у больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология. 2020; 65 (S1): 23.
25. Bassan R. Oncology Drugs Advisory Commitee Amgen March 7 2018.
26. Nishiwaki S., Atsuta Y., Tanaka J., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative sources for adult Philadelphia chromosome-negative ALL: what should we choose when no HLA-matched related donor is available? Bone Marrow Transplant. 2013; 48 (11): 1369–1376.
27. Brüggemann M., Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Adv. 2017; 1 (25): 2456–2466.
28. Beldjord K., Chevret S., Asnafi V., et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014; 123 (24): 3739–3749.
29. Блинцито®, инструкция по медицинскому применению. 2021. Доступно по ссылке: grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 10 августа 2022 г.).
30. Topp M.S., Kufer P., Gökbuget N., et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (18): 2493–2498.
31. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M., et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018; 131 (14): 1522–1531.
32. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N., et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med. 2017; 376 (9): 836–847.

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

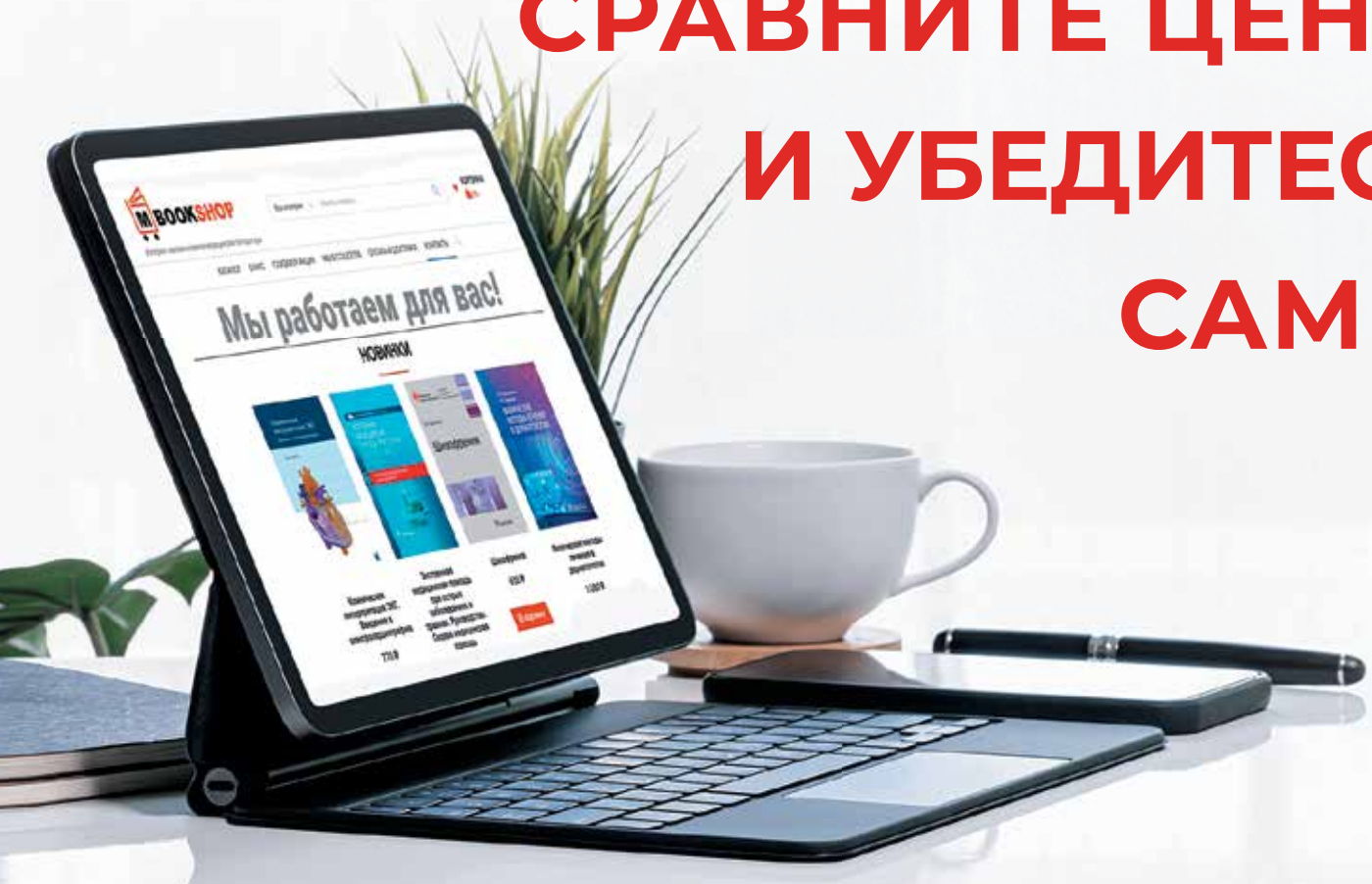
M BOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU

Нужна медицинская книга?
Закажите:
- на сайте **www.mbookshop.ru**
- по телефону **8 (967) 026-11-09**
- по эл. почте **zakaz@medcongress.su**

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ И УБЕДИТЕСЬ САМИ!



реклама

ИЗДАЕТСЯ С 2019 года

MedTour

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ В РОССИИ И МИРЕ / MEDICAL TOURISM IN RUSSIA AND IN THE WORLD

Издатель: ООО «Медфорум»
Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-74190 от 02 ноября 2018 г.

Проект **MedTour** всесторонне отображает тренды развития российского и международного оздоровительного туризма.

Мы регулярно публикуем:

- МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ
- РЕГИОНАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ
- МАРКЕТИНГОВЫЕ СТРАТЕГИИ
- МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБОЗРЕНИЕ
- DIGITAL HEALTH
- ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ ОТРАСЛИ

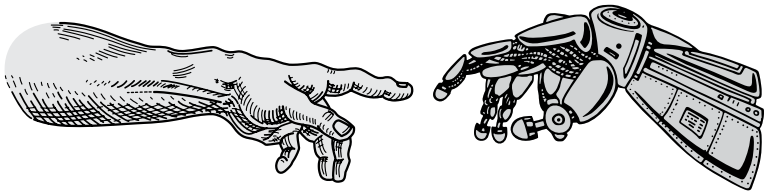
реклама

Официальный сайт проекта:
https://medtrw.com

МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Городской клинический онкологический диспансер

V ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



ОНКОЛОГИЯ БУДУЩЕГО

20 - 21 ОКТЯБРЯ 2022 • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ: ОЧНЫЙ С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЕЙ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ И ТОЧКА ВЕЩАНИЯ:
ГОСТИНИЦА «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»
Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПИРОГОВСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, 5/2

Крупнейшее научное мероприятие, объединяющее специалистов-онкологов из разных регионов России, ближнего и дальнего зарубежья.

В научной программе конференции:
- лекции и доклады;
- дискуссионные сессии;
- круглые столы;
- заседание школы практических онкологов «Трудный случай в онкологии»;
- баттлы;
- дебаты.

Приглашаем к активному участию:
- специалистов лекарственной терапии;
- хирургов;
- патоморфологов;
- врачей-эндоскопистов;
- радиотерапевтов;
- реабилитологов;
- патологоанатомов;
- специалистов в области организации здравоохранения.

Кроме того, ждем студентов и ординаторов по специальности «Онкология», молодых начинающих врачей, чтобы вместе обсудить то будущее онкологии, в котором нам вместе предстоит работать.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ:

WWW.GKOD.ONLINE

реклама

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ, ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ В ОДНОЙ КАПСУЛЕ [1,2,*]

Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT_3 рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK_1 рецепторов[1,3,4,6]

Полный ответ[**] на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%[***] пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином[5]

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умереннозметогенной химиотерапии[1]

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)[5]

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%)[5]

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы **III** в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1[5]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® от 17.08.2020
2. Aapro M. et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aapro M. et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price K.L. et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.
5. Hesketh P.J. et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП-005845. **Торговое наименование:** Акинзео®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палоносетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT3) антагонист. Код АТХ: A04AA055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50 %. ***Пациенты пожилого возраста.*** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. ***Дети.*** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. ***Пациенты с нарушением функции почек.*** Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. ***Пациенты с нарушением функции печени.*** Коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточности тяжелой степенью препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** ***Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео®*** – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкобольных, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. *Инфекции и инвазии.* Редко: цистит. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.* Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания.* Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокалиемия. *Нарушения психики.* Нечасто: бессоница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. *Нарушения со стороны органов чувств.* Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* Нечасто: атриовентрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножки пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кроветворения. Нечасто: гипертензия; редко: гипотензия. *Нарушения со стороны дыхательной системы.* Нечасто: икота. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.* Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.* Нечасто: алопеция, крапивница. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.* Редко: боль в спине. *Общие нарушения.* Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкусоощущения. *Случаи из исследований.* Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** *Запор.* Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. *Серотониновый синдром.* Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT3 антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. *Синдром удлиненного интервала QT.* В исследование ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT3, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинн Хелскеа СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинн Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2020-v03-print. Дата одобрения: 26.01.2021

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

реклама