



# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

СЕНТЯБРЬ 2022 № 4 (49)

## слово редактора



**Николай Владимирович ЖУКОВ**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

### Дорогие коллеги!

Вот и подошло к концу лето. Обычно оно ассоциируется с отпускным затишьем. Но профессиональная жизнь онкологического сообщества продолжается — проводятся конференции и исследования, публикуются статьи. Большая часть данного номера, приуроченного к юбилейному V Международному форуму онкологии и радиологии (о событиях которого мы расскажем в следующих выпусках газеты), посвящена различным аспектам научной и практической деятельности, освещавшимся на VIII петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2022». Надеюсь, что каждый из вас найдет что-то интересное для себя. «Не спят» летом и отдельные представители экспертного онкологического сообщества — они (и это очень хорошо) внимательно читают нашу газету и иногда находят в ней то, что заслуживает критики. За что им отдельное спасибо: это придает дополнительную жизнь изданию. Критическая статья Д.Г. Заридзе посвящена одной из публикаций на тему эпидемиологии рака легкого. Статья написана в достаточно резком тоне, но я специально решил оставить ее в таком виде, так как, не скрою, она касается ошибочных предположений, когда-то «вброшенных» в среду онкологов мною самим. Свою ошибку я осознал уже давно, но, судя по всему, сказал об этом недостаточно громко и внятно. Так что спасибо Давиду Георгиевичу за его помощь в восстановлении истины — век живи, век учи! Главное — учи, даже если и на своих ошибках (не буду повторять вторую избитую истину о том, кто никогда не ошибается). Чего, собственно, я всем нам и желаю — учиться, пробовать, признавать свои ошибки и двигаться дальше.

## СТАТИСТИЧЕСКАЯ СЛУЖБА

# Федеральный канцер-регистр России: цели, достижения и проблемы развития

На VIII петербургском международном форуме «Белые ночи – 2022» академик А.Д. Каприн представил доклад «Анализ данных популяционного ракового регистра для планирования медицинской помощи». Андрей Дмитриевич сообщил, что канцер-регистры (КР) США, Китая и ряда других стран, включая Россию, все еще не до конца сформированы. Серьезным препятствием для развития КР в РФ остается недостаток финансирования. И все же российский регистр уже много лет обеспечивает сбор и анализ информации, очень важной для отечественной онкологической службы.

**Андрей Дмитриевич КАПРИН**

Д.м.н., академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии», главный внештатный онколог Минздрава России



### МНОГОЛЕТНИЙ ТРУД

Канцер-регистр представляет собой систему сбора, хранения и анализа информации о злокачественных новообразованиях (ЗНО) среди населения на определенной территории. Правильная организация подобного учета — важнейшая и неотъемлемая часть борьбы с онкологическими заболеваниями. Опыт многих развитых стран показал, что при грамотном использовании регистров эффективность борьбы со ЗНО заметно повышается. В КР стекаются и подвергаются анализу данные о жителях определенной территории или всей страны по подтвержденным и зарегистрированным случаям злокаче-

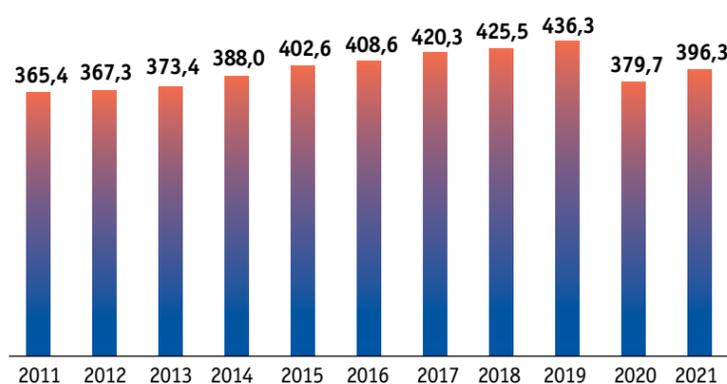
ственных опухолей, а также о распространенности и заболеваемости ЗНО.

Благодаря КР можно получить сведения о выживаемости, заболеваемости и стадиях ЗНО по времени установления диагноза, региональных особенностях распространения опухолей, бремени онкологической патологии для населения

страны с точки зрения демографии, федерального и медицинских бюджетов, а также о состоянии онкологической помощи. Регистры должны также стать основой для планирования и мониторинга мероприятий по борьбе со ЗНО, в том числе первичной профилактики и скрининга с целью раннего выявления онкологической патологии.

«В то же время, — подчеркнул академик А.Д. Каприн, — согласно уставкам Международного агентства по изучению рака (МАИР), созданного в 1965 году Всемирной организацией здравоохранения, регистр не предназначен для мониторинга или предоставления детализированных данных о лечении (в том числе в онлайн-режиме), использования для медицинского страхования и установления контакта с пациентами».

**РИСУНОК 1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗНО ЗА 10 ЛЕТ (на 100 тыс. населения)**



Создание общенационального КР — это огромный и многолетний труд даже для стран с самой финансируемой медициной, таких как США. Федеральный КР действует здесь с 1973 года и называется The Surveillance, Epidemiology and End Results program (SEER) — «Программа надзора, эпидемиологии и обработки конечных результатов». В 1975 году

Окончание на с. 2 ►

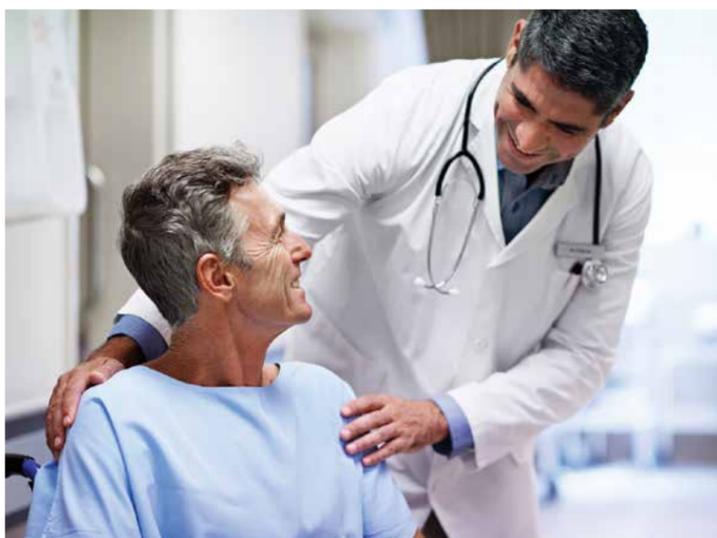
## ПОЛОВОЙ ВОПРОС

# Почему у мужчин онкологический риск выше?

С точки зрения онкологии мужчин, увы, следует признать слабым полом. Ведь сам факт принадлежности к нему значительно повышает риск развития 11 различных видов злокачественных новообразований (ЗНО). Например, вероятность заболеть раком гортани, кардии желудка и мочевого пузыря у мужчин в три раза выше, чем у женщин. Откуда такая несправедливость? Давайте разберемся!

### СПЕЦИАЛЬНОЕ РАССЛЕДОВАНИЕ

В начале августа 2022 года в журнале CANCER — официальном научном издании Американского онкологического общества — были



опубликованы данные нового исследования, проведенного под руководством доктора медицинских наук Сары С. Джексона в отделе эпидемиологии и генетики онкологических заболеваний Национального института онкологии США (Бетесда, штат Мэриленд). Результаты этой работы показали, что разница в заболеваемости ЗНО между мужчинами и женщинами лишь частично может быть объяснена рискованным поведением представителей сильного пола и более активным воздействием канцерогенов на их организм в силу того, что они

Окончание на с. 12 ►

# Федеральный канцер-регистр России: цели, достижения и проблемы развития

◀ Окончание, начало на с. 1

регистр включал информацию лишь о 8 % населения страны, но и сейчас — только о 48 %. В каждом штате США есть закон, требующий от онкологов сообщать в местный регистр о впервые выявленных случаях ЗНО. В свою очередь, региональные регистры должны передавать данные в SEER. Но часть штатов еще не вошли в эту организацию и поэтому предоставляют ей лишь ограниченный объем собираемой информации. SEER накапливает сведения о демографических признаках, характеристиках опухоли, стадии заболевания при установлении диагноза, о лечении новообразования, но только первичном; публикует информацию о заболеваемости, смертности, кумулятивных показателях, выживаемости пациентов и распространенности ЗНО.

С 1942 года у 7 стран и территорий Северной Европы (Дании, Норвегии, Исландии, Финляндии, Швеции, Гренландии и Фарерских островов) существует свой популяционный КР — Nordcap. Здесь аккумулируются данные о пациенте (уникальный личный код, жизненный статус, причины смерти), характеристиках опухоли, а также о первичном лечении. В результате Nordcap служит источником информации о заболеваемости, выживаемости, смертности и распространенности ЗНО.

## БАЗА ДАННЫХ КИТАЯ

Китайский общенациональный онкологический регистр — один из самых быстроразвивающихся в мире, но и он еще далек от завершения. Видимо, пройдет немало лет, прежде чем этот регистр охватит все население Китая. Первый территориальный КР в Поднебесной появился в 1959 году в Гуанчжоу. В 1990-е здесь существовали 12 территориальных регистров, а к 2019 году их число увеличилось до 574 и они охватывали 32 % населения (438 млн человек).

Как и в других странах, общегосударственный регистр (Национальный центр регистрации рака — NCCR) появился в Китае в 2002 году лишь после того, как образовалась сеть регистров региональных. Финансирование NCCR составляет пока около 7 млн долларов, чего явно недостаточно, по мнению китайских коллег. Только если эта цифра будет утроена, КР сможет охватить большую часть населения страны.

Роль NCCR в системе здравоохранения Китая такова: регистр исследует бремя ЗНО и эффективность мероприятий по борьбе с ними в различных провинциях страны за длительный промежуток времени. А кроме того, предоставляет информацию для определения приоритетов в распределении ресурсов, выявляет регионы Китая, где наиболее целесообразен скрининг.

На пути развития NCCR стоит препятствие, которое трудно представить российским онкологам. Дело в том, что ЗНО не являются патологией, подлежащей обязательной регистрации в Китае. Но при этом все медучреждения страны должны предоставлять в канцер-регистры данные об онкологической заболеваемости, а в органы статистики — о причинах смерти.

## ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Государственный КР нашей страны пока включает данные о 12 млн пациентов со ЗНО и с 1992 года поддерживается только за счет

средств МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал НМИЦ радиологии МЗ РФ). «За прошедшие 30 лет мы не получили дополнительно ни копейки на развитие этой структуры», — подчеркнул Андрей Дмитриевич.

Основные функции государственного КР:

- методическая поддержка территориальных сегментов регистра;
- импорт данных, расчет и анализ статистических показателей, публикация отчетных сведений;
- проведение ежегодной Школы регистра;
- контроль качества данных.

Регистром публикуются следующие основные показатели:

- заболеваемость и распространенность ЗНО, смертность от онкологической патологии;
- стадии опухолевого процесса, активное выявление опухолей, одногодичная летальность;
- данные о лечении, в том числе доля пациентов, закончивших или продолжающих радикальное лечение;
- доля пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением в течение 5 лет и более.

РИСУНОК 2. КОНТИНГЕНТ ПАЦИЕНТОВ СО ЗНО НА КОНЕЦ ГОДА (на 100 тыс. населения)

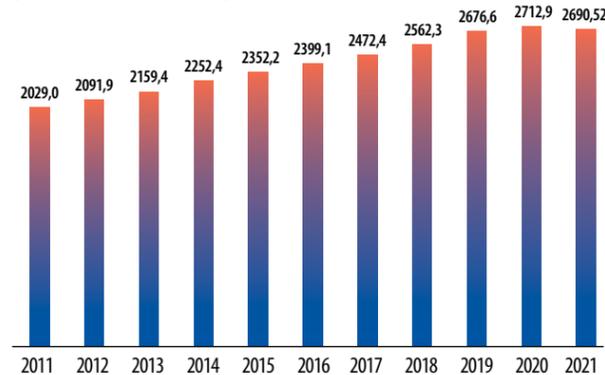
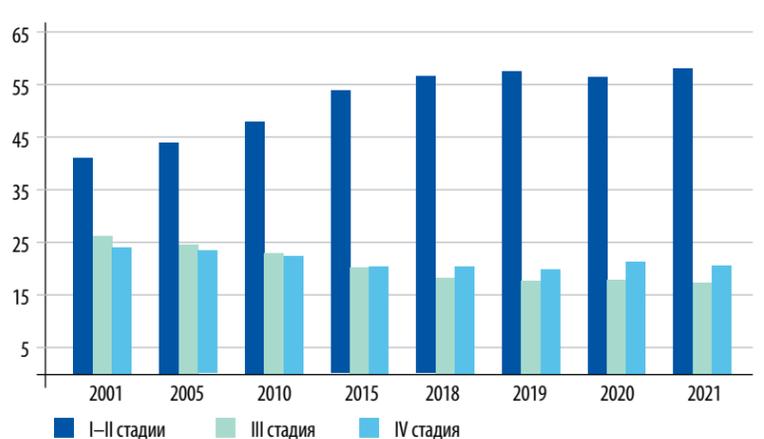


РИСУНОК 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНО ПО СТАДИЯМ, %



↓ 0,8 %

При снижении контингента онкопациентов в целом на 0,8 % отмечается рост показателя в отношении пациентов со ЗНО прямой кишки, молочной железы, предстательной железы, почки, щитовидной железы, меланомой кожи, злокачественными лимфомами

В последние годы наблюдается опасная тенденция — ЗНО в нашей стране продолжают молодеть. Значительный рост показателя онкологической заболеваемости начинается уже в возрасте 45 лет, но максимальные цифры все же отмечаются позже — в возрастной группе 70–74 года.

Заболеваемость в динамике за 10 лет на 100 тыс. населения сначала показала постепенный рост с 365 случаев в 2011 году до 436 в 2019-м. Примерно то же самое наблюдается и в других развитых странах: подобный рост связан со старением населения. А вот заметное снижение заболеваемости в 2001–2021 годах (380 и 396 случаев) по сравнению с 2019 годом (436 случаев), по словам академика А.Д. Каприна, было обусловлено рядом серьезных проблем в работе с онкологическими пациентами из-за пандемии COVID-19, а не тем, что вдруг возникли какие-то магические факторы, защищающие людей от опухолевых болезней (рис. 1).

больных не исключали из базы данных. После исправления таких ошибок мы и получили уменьшение контингента в прошлом году.

В то же время, несмотря на снижение числа онкологических пациентов в целом на 0,8 % в 2021 году, отмечался рост показателя в отношении больных со ЗНО прямой кишки, молочной, щитовидной или предстательной железы, почки, с меланомой кожи, злокачественными лимфомами. Внимание коллег к таким пациентам должно быть усилено, подчеркнул докладчик.

Важнейшим показателем эффективности борьбы с онкологической патологией в России, который выявил КР, оказалось усредненное для всех фиксируемых статистикой ЗНО распределение по стадиям в 2001–2021 гг. С 2001 и примерно по 2018 год на этом направлении были достигнуты заметные успехи. Так, в 2001 г. на I стадии диагностировались 41 % опухолевых болезней, а в 2018 году —

уже 56 %. За этот же период с 26 % до 18 % сократилось число случаев первичного диагностирования ЗНО на III стадии. Но затем прогресс в данном направлении практически остановился: в 2019, 2020 и 2021 годах на I стадии были выявлены 57,4 %, 56,3 % и 57,9 % ЗНО соответственно. По мнению А.Д. Каприна, российской онкологической службе необходимо улучшить скрининг ранних стадий ЗНО.

«Данные федерального регистра, — сообщил Андрей Дмитриевич, — используются не только для формирования стандартных отчетных форм, но и для уточнения информации по запросу нашего учредителя — Департамента организации медпомощи МЗ РФ. Например, этому учреждению понадобились данные для расчета потребности в противоопухолевых лекарствах. Мы их предоставим! В январе текущего года мы подготовили отчет о численности пациентов с впервые выявленными случаями рака печени, саркомы костей, щитовидной железы и некоторыми другими видами опухолей, отчет по числу пациентов, получивших специальное лечение, а также по состоящим на диспансерном наблюдении. По раку пищевода и кардии, а также легких мы подготовили более подробные сведения,

Записал Р. Александров, к.м.н.

# Эра прецизионной терапии: тестировать, лечить и побеждать

На ежегодном петербургском форуме «Белые ночи» традиционно обсуждаются самые актуальные вопросы, которые стоят перед онкологами. VIII онкофорум не стал исключением: внимание аудитории было приковано к симпозиуму о прецизионной терапии. Модератор симпозиума профессор кафедры онкологии СПбГУ, руководитель отделения химиотерапии Санкт-Петербургского клинического онкологического диспансера Р.В. Орлова обозначила тему мероприятия двумя вопросами: как диагностировать и чем лечить злокачественные новообразования (ЗНО) со слиянием генов *NTRK*?

## Николай Владимирович ЖУКОВ

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России



## Григорий Александрович РАСКИН

Д.м.н., профессор кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, заведующий отделением патологической анатомии МИБС



## Алексей Александрович ТРЯКИН

Д.м.н., главный н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, национальный представитель России в ESMO



очень редко. По этой причине многие рекомендации предусматривают двухэтапное тестирование:

1. Скрининг при помощи ИГХ-исследования, которое стоит дешевле, но не может быть окончательным тестом из-за ряда недостатков (нельзя применять для нервной ткани, а также при аденокарциномном раке, который сопровождается положительным результатом ИГХ-теста на *NTRK* в отсутствие транслокации, что является естественным состоянием данного вида опухоли, и т. д.).
2. Если положительный результат ИГХ-исследования выявляется хотя бы в 1 % опухолевых клеток, наступает черед подтверждающих молекулярных тестов.

Подтверждающее тестирование также не лишено проблем в связи с большим разнообразием генов-партнеров при слиянии, что затрудняет использование простых молекулярных тестов типа FISH или ПЦР. А выполнять NGS для всех — это пока достаточно дорого. Однако значимая клиническая эффективность ингибиторов слияния *NTRK*, о чем говорилось в последующих докладах, полностью оправдывает подобный поиск, несмотря на имеющиеся трудности.

### ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР

Продолжил программу симпозиума А.А. Трякин с сообщением «Первый ингибитор TRK: новые возможности терапии опухолей со слиянием генов *NTRK*». Спикер напомнил, что слияния генов *NTRK* обнаруживаются при целом спектре ЗНО у взрослых и детей, хотя и с различной частотой. В арсенале онкологов есть препарат, который может помочь пациентам с такими опухолями. Речь идет о ларотректинибе — высокоселективном ингибиторе тропомиозин-рецепторной киназы (TRK). Обновленные результаты исследования его эффективности и безопасности были представлены в этом году на конгрессе Американского общества клинической онкологии ASCO-2022.

В исследование были включены 244 пациента с 25 типами ЗНО. Самыми распространенными опухолями у участников данного анализа оказались саркомы мягких тканей (46 %), опухоли щитовидной железы (12 %), слюнных желез (10 %), легкого (9 %) и колоректальный рак (KPP, 6 %). Эффективность, которую показал ларотректиниб в этой популяции, А.А. Трякин назвал фантастической: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила почти 30 мес, частота объективных ответов (ЧОО) — практически 75 %, а медиана общей выживаемости (ОВ) достигнута не была. При этом препарат достаточно хорошо переносился, новых или непредвиденных сигналов безопасности при более длительном наблюдении выявлено не было.

На ASCO-2022 было представлено еще одно исследование ларотректиниба: препарат

## Обсудив стоимость ИГХ-скрининга транслокации *NTRK*, участники симпозиума пришли к выводу о необходимости его включения в программу ОМС

изучался у детей и взрослых с первичными опухолями ЦНС. ЧОО по критериям RECIST составила 30 %, практически у всех пациентов наблюдалось уменьшение размера опухоли различной степени выраженности. Также отмечены высокие длительность ответа (ДО), медианы ВБП и ОВ.

Третьей представленной на ASCO-2022 работой стало исследование эффективности и безопасности ларотректиниба у пациентов

со слиянием генов *NTRK* при раке легкого. Данная группа больных характеризовалась высокой степенью предлеченности, почти половина пациентов уже прошли три и более линий предшествующей терапии. Полученные цифры эффективности докладчик оценил как высочайшие: ЧОО — 83 %, ЧОО у пациентов с метастазами в ЦНС — на уровне 80 %, ОВ — 90 % через 12 мес и 72 % спустя 24 мес от начала лечения в рамках исследования.

Сегодня ларотректиниб одобрен к применению во многих странах мира, в том числе с июня 2022 года — в России, что позволяет обеспечить пациентов новым препаратом с высокими показателями эффективности и безопасности. А.А. Трякин отметил, что одной из областей особого интереса в данном случае является KPP, при котором встречаемость транслокации *NTRK* крайне высока

Окончание на с. 12 ▶

### РЕАЛЬНОСТЬ И ОЖИДАНИЯ

В начале доклада на тему «Диагностика опухолей со слиянием генов *NTRK*, реальность и ожидания» профессор Г.А. Раскин напомнил коллегам, что молекула *NTRK* стала вторым (после микросателлитной нестабильности, MSI) агностическим маркером, позволяющим назначать соответствующие таргетные препараты без учета гистологического типа опухоли. Но, прежде чем лечить больных с такими опухолями, сначала их нужно диагностировать, а выявление опухолей со слиянием генов *NTRK*, к сожалению, сопряжено с рядом трудностей:

- преаналитических, то есть общего характера (возникающих при определении практически всех маркеров, используемых в онкологии), связанных с забором материала и его транспортировкой;
- постаналитических, обусловленных сложностью интерпретации результатов.

Потенциально современная патоморфологическая лаборатория располагает всеми необходимыми возможностями для определения транслокации генов *NTRK* всех трех типов (*NTRK1*, 2 и 3), а также кодируемых ими белков TRK A, B и C соответственно. Для определения транслокации могут быть использованы методы FISH, полимеразная цепная реакция (ПЦР) или секвенирование нового поколения (NGS). Экспрессия белка определяется методом иммуногистохимии (ИГХ). Однако у каждого из этих методов существуют свои ограничения, в связи с чем крайне важно выстроить правильный алгоритм тестирования. Выявление этого маркера подразумевает проведение большой поисковой работы: к сожалению, транслокации *NTRK* часто встречаются лишь в очень редких опухолях (инфантильная фибросаркома, секреторный рак молочной железы и слюнной железы, мезобластная нефрома). В распространенных же опухолях такие транслокации обнаруживаются редко (например, немелкоклеточный рак легкого — НМРЛ) или

## Опухоли, ассоциированные со слияниями генов *NTRK*, относятся к злокачественным новообразованиям, могут поражать и взрослых, и детей, при этом возраст начала, а также локализация заболевания может быть любыми<sup>1-91</sup>

### Взрослые

- Глиомы (0,2 - 3,1%)
- Секреторный рак слюнных желез (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%)
- KPP (0,1 - 2,0%)
- Меланома (0,2 - 1,3%)
- Саркомы мягких тканей (0 - 2,9%)

### Дети

- Глиомы (0 - 6,3%)
- Шпитцеидные 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 тяжелым, 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 продолжении лечения 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* — в 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 TRK-ингибиторов частота объективного ответа пациентов, уже не имевших альтернативных вариантов лечения, доходила до 75% и более. Также, в исследованиях TRK-ингибиторов демонстрировали убедительные результаты по общей выживаемости и длительности ответа (медианы ОВ и ДО может 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-ингибиторы — селективные таргетные препараты / ингибиторы рецепторов тирозинкиназы. ВБП — выживаемость без прогрессирования, ЧОО — частота объективных ответов, ДО — длительность ответа, KPP — колоректальный рак, НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого, ОВ — общая выживаемость, РМЖ — рак молочной железы.  
Список литературы: 1. Chakrabarti SK, Wang Y, Wang Y, et al. Targeted therapy for NTRK gene fusion. Cancer Discov. 2016;6(11):1416-30. 2. Doolittle NC. Taking down an old emperor in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 2015;5(12):25-34. 3. Ferguson JM, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 4. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 5. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 6. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 7. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 8. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 9. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 10. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 11. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 12. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 13. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 14. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 15. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 16. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 17. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 18. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 19. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 20. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 21. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 22. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 23. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 24. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 25. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 26. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 27. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 28. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 29. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 30. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 31. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 32. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 33. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 34. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 35. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 36. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 37. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 38. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 39. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 40. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 41. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 42. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 43. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 44. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 45. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 46. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 47. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 48. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 49. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 50. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 51. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 52. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 53. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 54. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 55. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 56. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 57. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 58. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 59. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 60. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 61. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 62. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 63. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 64. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 65. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 66. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 67. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 68. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 69. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 70. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 71. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 72. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 73. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 74. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 75. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 76. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 77. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 78. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 79. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 80. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 81. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 82. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 83. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 84. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 85. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 86. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 87. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 88. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 89. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 90. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15. 91. Gherghel M, et al. NTRK1 and NTRK2 gene fusions in human cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;9(12):703-15.

# Правовые коллизии в онкологической практике: взгляд клинициста

Клинические рекомендации (КР) — один из главных источников информации в повседневной работе онколога. Изменения в законодательстве недавно повысили значение таких документов, определив их в качестве основы для оказания медицинской помощи (МП).

Новый статус клинических рекомендаций обуславливает необходимость их рассмотрения с финансовой, правовой и регуляторной точек зрения. Это важно как для практических врачей, так и для организаторов здравоохранения. В беседе с журналистом нашей газеты **Николай Викторович Кислов** обсудил различные юридические проблемы, касающиеся работы практического онколога с КР, а также другие нерешенные правовые вопросы при лечении больных данного профиля.

**— На различных форумах вы часто выступаете с докладами по теме правового регулирования медицинской помощи в онкологии. Какие проблемы стоят наиболее остро?**

— Можно начать с хорошо известной проблемы терапии таблетированными противоопухолевыми препаратами. Существующее положение вещей не позволяет лечить больных такими препаратами амбулаторно в рамках ОМС. Их можно использовать только в условиях дневного стационара, что требует соблюдения ряда неудобных формальностей — в частности, ежедневной явки в соответствующий стационар независимо от удаленности места проживания человека. Это не имеет ни малейшего смысла с клинической точки зрения.

Многие учреждения идут навстречу пациентам, позволяя посещать врача дневного стационара в рамках цикла терапии раз в 7–10 дней и тем самым нарушая данные требования. Формально препятствует введению «амбулаторного тарифа» в ОМС то обстоятельство, что статьей 34 Федерального закона № 323-ФЗ регламентировано оказание специализированной помощи только условиями стационара — обычного или дневного, хотя *de facto* такую помощь оказывают и в условиях поликлиники. Пациенты получают там таблетированные противоопухолевые препараты в рамках льготного лекарственного обеспечения. Данная проблема стоит на повестке дня не первый год, но не решается.

**— А есть ли надежда, что она будет решена?**

— Не знаю, насколько трудно законодателям добавить одну строчку в статью о специализированной помощи, регламентирующую ее оказание в амбулаторных условиях, что позволило бы осуществить дальнейшие действия по разработке «амбулаторного тарифа» ОМС. Мнение профессионального сообщества о необходимости данных изменений однозначное.

**— Что скажете о действующих в сфере онкологической помощи давно устаревших, но все еще не отмененных стандартах 2012 года, и о тех стандартах, которые сейчас готовятся к утверждению Минздравом?**

— Стандарты являются нормативно-правовыми актами, которые используются контролирующими органами при проведении разных проверок. Основное внимание при их проведении уделяется контролю за выполнением лечебных и диагностических про-



**Николай Викторович Кислов**, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», главный внештатный онколог областного департамента здравоохранения и фармации

цедур, ряд из которых, мягко говоря, больному не нужны. Ведь большинство стандартов в онкологии утверждено 10 лет назад, а время не стоит на месте. Поэтому их наполнение сегодня вызывает вопросы. Например, зачем пациенту с IV стадией рака легкого (РЛ) при обследовании в рамках диспансерного наблюдения (приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. № 1081н) необходима бронхоскопия при уже верифицированном ранее диагнозе?

Сейчас активно выпускаются новые «онкологические стандарты». Их отличает минимальный перечень процедур, обязательных к исполнению. Сотрудники ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ неоднократно демонстрировали нам схему, в соответствии с которой новые стандарты формируются на основании КР, являя собой так называемые «медико-экономические стандарты», на основании которых, в свою очередь, формируется программа госгарантий и клинико-статистические группы оплаты медицинской помощи в системе ОМС. Но и в этих новых и, казалось бы, более совершенных стандартах, на мой взгляд, уже есть некоторые несоответствия.

Например, клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению метастатического рака почки (мРП) уже не один год содержат однозначное требование проводить терапию первой линии пациентам высокого и промежуточного риска с использованием комбинации ипилимумаба и ниволумаба или комбинации иммунонкологических препаратов и ингибиторов тирозинкиназы. По статистике, таких пациентов среди больных мРП примерно 80 %.

Если анализировать соответствующий стандарт (приказ Минздрава РФ от 14 ноября 2020 г. № 1243н — отменен 21 марта 2022 г.), то такая терапия запланирована всего для 40 % пациентов. Новый стандарт при раке

паренхимы почки (приказ Минздрава РФ от 21 марта 2022 г. №182н) не выделяет отдельно пациентов с мРП, что при практической такой же частоте предоставления указанных выше лекарственных препаратов позволяет надеяться на лучший прогноз в плане обеспечения пациентов адекватной терапией. Хотелось бы увидеть эти изменения на практике.

**— В чем достоинства и недостатки российских онкологических КР?**

— Честно говоря, мне нравятся наши клинические рекомендации тем, что авторам удалось осуществить основную, на мой взгляд, идею создания материала, который мог бы являться «настойной книгой онколога». Действительно, современные КР в онкологии закрывают подавляющее большинство потребностей в информации практикующего онколога. Они своевременно обновляются. В результате до докторов без задержек доносится самая свежая и актуальная информация об эффективных методах диагностики и лечения.

Но придание таким рекомендациям Федеральным законом от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ статуса нормативно-правового акта (хотя, по мнению юристов, их структура не соответствует таковому) превратило их правоприменение в одну большую юридическую коллизию. Обязательные к исполнению КР для 100 % пациентов стало невозможно реализовать по экономическим и организационным причинам.

В новоприобретенном статусе плюсы рекомендаций стали их минусами. Указание на преимущество одного препарата перед другим, например осимертиниба над гефитинибом и эрлотинибом в первой линии терапии метастатического EGFR+ РЛ, ставит под сомнение возможность применения менее эффективного препарата для конкретного пациента с точки зрения выбора наилучшего метода лечения.

То же самое касается указаний в КР на «невозможность» чего-либо. Для примера: «Рекомендуется пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом или алектинибом. При невозможности своевременного назначения ALK-ингибиторов 2-го поколения — показана химиотерапия». По моему мнению, сегодня у лечебного учреждения отсутствует легитимное определение невозможности проведения какого-либо лекарственного лечения конкретного пациента, не связанной с медицинскими противопоказаниями. От потенциальных проблем регуляторного характера стоило бы уйти с помощью простого указания на наличие возможности проводить химиотерапию в данной клинической ситуации.

В КР есть и другие спорные формулировки, например «отсутствие достаточных материальных ресурсов»: у учреждения нет легитимных способов доказать «отсутствие ресурсов» при рассмотрении лечения отдельного пациента. Даже если задаться целью выполнить КР для отдельного пациента, достаточно обратиться к разделу «Реабилитация» рекомендаций по раку яичников (РЯ). Он содержит такое количество инструментальных и неинструментальных методов, которые нужно сочетать с химиотерапией у пациентки, что даже чисто теоретически представить их выполнение не представляется возможным.

Трактовка неоднозначных формулировок КР сотрудниками страховой медицинской организации или контролирующими органами, не являющимися онкологами, может затруднять объективную оценку качества оказанной помощи и привести к так называемому экспертному произволу.

**— Расскажите, пожалуйста на примере онкологических ЛПУ Ярославской области о финансовых последствиях серьезных расхождений между КР, стандартами и нормативами ОМС.**

— Главная проблема здесь, по-моему, заключается в несоответствии правильных с точки зрения клинической эффективности КР и финансовых возможностей системы здравоохранения. Для исполнения существующих рекомендаций, особенно регионам с высокой онкологической заболеваемостью, таким как Ярославская область, нужно в 4 раза больше средств, чем сейчас. Например, по моим подсчетам, только для лечения пациентов с метастатическим HER2+ раком молочной железы в регионе в год нужно использовать половину доходной части плана финансово-хозяйственной деятельности нашего учреждения при условии лечения пациентов в дневном стационаре.

**— Почему же онкологические ЛПУ оказываются в столь плачевном положении при работе в системе ОМС?**

— На медицинское учреждение фактически возложена обязанность ликвидации несоответствия КР объемным и финансовым нор-

мативам системы ОМС. Наличие льготного лекарственного обеспечения ситуацию не выравнивает. С одной стороны, по отношению к пациенту учреждение обязано сделать все в «лучшем виде». С другой — при превышении согласованных объемов или стоимости оказанной помощи страховая медицинская организация имеет право не оплачивать эти «сверхрасходы». Факт оказания пациенту медицинской помощи никого не волнует. На мой взгляд, от коллапса системы здравоохранения сейчас предохраняет низкий уровень осведомленности пациентов о том, «как должно быть».

— **Выгодно ли страховым компаниям оказание качественной медпомощи?**

— Принято считать, что страховые медицинские организации являются одним из основных регуляторов качества оказанной помощи и стоят на страже интересов пациента. У любого специалиста лечебного учреждения, в обязанности которого входит взаимодействие с экспертами страховых компаний, есть множество историй на тему подобного взаимодействия, далеко не всегда позитивных. В основном «повышение качества» лечения в результате такого взаимодействия идет по пути улучшения оформления медицинской документации. Доля собственных средств страховых медицинских организаций (СМО), которую они получают в результате неоплат и штрафов по результатам проводимых ими экспертиз, законодательно закреплена (статья 28 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ). Система финансовых санкций со стороны СМО по отношению к лечебным учреждениям выстроена так, что за тот или иной дефект снимается (не оплачивается) определенный процент от тарифа. В структуре тарифа ОМС в онкологии большую часть занимает стоимость лекарственного препарата, особенно в дорогом клинико-статистических группах заболеваний. Почему за один и тот же дефект в медицинской документации, не повлиявший на результат лечения пациента (код нарушения — 3.2.1), в одном случае снимается тысяча рублей, а в другом 50 тысяч — непонятно. Выводы делайте сами.

— **Приведите, пожалуйста, примеры судебных разбирательств, когда онкологические пациенты утверждали, что их лечили не по КР. Чем обычно заканчиваются такие тяжбы?**

— Я не владею полной картиной судебной практики. Но из случаев тех разбирательств, где отсутствовали явные дефекты лечения, в которых мне приходилось участвовать как представителю лечебного учреждения, у меня сложилось впечатление, что суду удобно вынести «промежуточное решение». В результате признаются некоторые нарушения со стороны медицинской организации, но материальные требования пациента или его родственников удовлетворяются в минимальном размере. При такой ситуации ни одной из сторон невыгодно обращаться в суды высших инстанций.

— **А вы какое решение вынесли бы на месте судьи?**

— Говорят, что есть три призывания: лечить, учить и судить. У меня — первое. Поэтому не могу ответить на этот вопрос — не знаю.

— **Лично вам в работе онколога что сильнее всего мешает из затронутых нами правовых проблем?**

— Работа в условиях постоянной нехватки ресурсов и разница между декларируемым и реальным. Это постоянно ощущается на всех уровнях: и у онколога на приеме в поликлинике, и у регионального министра.

Создается впечатление, что решение задачи рационального распределения имеющихся ресурсов в таких условиях происходит субъективно. Было бы неплохо, если бы в рекомендации, стандарты или иные документы, обязательные к исполнению, на федеральном уровне включались методы диагностики и лечения, имеющие полное ресурсное обеспечение. Нужно ли будет вводить для этого понятие стоимости «года сохраненной качественной жизни» или «порога готовности платить», могу только предполагать. Но тогда врач или организатор здравоохранения на месте был бы избавлен от многократно возникающего в течение дня вопроса немедицинского характера: «Кого лечить, а кого не лечить?»

— **Поясните, пожалуйста: чем было бы полезно внедрение понятия стоимости «года сохраненной качественной жизни»?**

— Ситуация складывается таким образом, что все понимают ключевую роль финансов и их пределы, но с широкими массами общества не принято обсуждать данную информацию открыто. Вместо этого декларируется,

что все пациенты обеспечены всем необходимым без ограничений. Однако общеизвестно, что экономика ни одной страны в мире не может обеспечить практическое применение всех инновационных медицинских достижений.

Вполне вероятно, что введение у нас понятия стоимости года сохраненной качественной жизни (quality adjusted life year, QALY) для оценки того или иного метода диагностики и лечения поможет решить данную проблему. Подобная практика признана в настоящее время эталонной во многих странах. Это понятие может быть использовано для определения количества денег, которое государство может потратить на лечение, в том числе лекарственное, в пересчете на одного больного.

Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава РФ уже подготовил предварительные расчеты этого показателя для России. Если КР будет разрабатываться с его учетом и вноситься будет только изменения, обоснованные стоимостью года сохранен-

ной качественной жизни, то врачи и онкологические учреждения будут освобождены от необходимости выбора приоритетного лечения тех или иных категорий пациентов, поскольку данный вопрос будет делегирован на законодательный уровень. В этом случае КР примут совсем иной и, надеюсь, намного лучший вид, нежели сейчас.

— **Возможны ли решительные и масштабные реформы российской медицины?**

— Наверное, в реформировании такой системы, как здравоохранение, определенную роль играют не только медицинские, но и политические, социальные и экономические аспекты, поэтому не возьмусь ничего прогнозировать. Как практический онколог и как организатор здравоохранения надеюсь, что позитивные изменения скорее всего будут, но лишь тактические, происходящие в отдельных точках нашей медицины, а не стратегические, где должны сдвинуться большие фронты. Так что особого оптимизма по поводу масштабных реформ не испытываю.

Беседовал Александр Рылов, к.м.н.

**Эрлеада**  
(апалутамид) таблетки, покр. плен. обол. 60 мг

**РАННИЙ СТАРТ С ЭРЛЕАДЫ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РПЖ, НЕ УХУДШАЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ\*,**

**И ПОЗВОЛЯЕТ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ:**

- с мГЧРПЖ > 4,5 лет\*\*1,2
- с нМКРРПЖ > 6 лет\*\*\*3,4

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРЛЕАДА**

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!

Регистрационный номер: ЛП-005797. Торговое название препарата: Эрлеада. МНН: апалутамид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген. Показания к применению: лечение взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском метастазов и метастатическим гормоночувствительным РПЖ в комбинации с андрогендепривационной терапией. Противопоказания: женщины детородного возраста, беременные женщины; повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции почек и печени. С осторожностью: у пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с препаратами-субстратами ферментов CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симvastатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол), CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), УДФ-глюкурозилтрансферазы (UGT) (например, левотироксин, вальпроевая кислота), с препаратами-субстратами транспортеров Р-гликопротеина (P-gp) (например, колицин, дабигатран этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1В1 (OATP1В1) (например, латаниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), с антикоагулянтами, метаболизируемым CYP2C9 (таким как варфарин или аценокумарол); у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев; у пациентов с удлиненным интервалом QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT. Контрацепция: препарат Эрлеада может оказывать повреждающее действие на развивающийся плод. Пациенты, имеющие половые контакты со способными к деторождению партнерами, должны пользоваться презервативами в сочетании с еще одним высокоэффективным методом контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата. Способ применения и дозы: 240 мг (4 таблетки по 60 мг), внутрь один раз в день. Таблетки следует проглатывать целиком. Можно принимать независимо от приема пищи. Можно смешать со 120 мл яблочного пюре (подробные указания см. в Инструкции по медицинскому применению). В период лечения пациентам, которым не была проведена хирургическая кастрация, необходимо выполнять медикаментозную кастрацию. Побочное действие: Очень частые нежелательные реакции (НР): утомляемость, кожная сыпь, гипертонзия, приливы, артралгия, диарея, падения, снижение массы тела, сниженный аппетит, переломы. Другие НР: гипотиреоз (часто), гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия (часто), дисгевзия (часто), ишемические цереброваскулярные нарушения (часто), судороги (нечасто), ишемическая болезнь сердца (ИБС, часто), удлинение интервала QT (частота неизвестна), зуд (часто), алопеция (часто), синдромом Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (частота неизвестна), мышечный спазм (часто). Особые указания: препарат не рекомендуется пациентам с судорогами в анамнезе или другими предрасполагающими факторами, в т.ч. черепно-мозговой травмой, недавно перенесенным инсультом, первичными опухолями головного мозга или метастазами в головном мозге. Если на фоне применения препарата Эрлеада развиваются судороги, применение препарата должно быть окончательно прекращено. Необходимо оценивать риск падений и переломов перед началом применения препарата Эрлеада, контролировать состояние пациентов во время лечения, а также рассмотреть использование специализированных препаратов для укрепления костной ткани. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет ИБС и ишемических цереброваскулярных нарушений. Контроль факторов риска должен быть оптимизирован в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. У пациентов с удлиненным интервалом QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT, необходимо оценивать отношение пользы и риска. Апалутамид является мощным индуктором ферментов и может являться причиной снижения эффективности многих широко используемых лекарственных препаратов. Поэтому до начала лечения апалутамидом следует проанализировать применение сопутствующих лекарственных препаратов. Не допускается возобновление приема препарата Эрлеада у пациентов, у которых развился синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз.

\* по сравнению с моно-АДТ, \*\* 55 мес, медиана не достигнута, \*\*\* Медиана общей выживаемости достигла 73,9 месяцев у пациентов в группе Эрлеада+АДТ, в сравнении с 59,9 месяцев у пациентов в группе ПБО+АДТ

1. Chi K.N., et al. Presented at ASCO GU 21; Abstract #11. 2. Chi KN, et al. N.Engl J Med.2019;81(1):13-24 3. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. 4. Small EJ. ASCO J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5516). 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрлеада, РУ ЛП-005797, посл. изм. от 07.04.2022 г.

АДТ – андроген-депривационная терапия, РПЖ – рак предстательной железы, мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, нМКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ПБО – плацебо

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



CP-331883 от 01.08.2022

ООО «Джонсон & Джонсон»  
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2  
Тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

Реклама

# Остановить поток псевдонаучных статей на эпидемиологические темы

**Давид Георгиевич ЗАРИДЗЕ**

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом клинической эпидемиологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



**В онкологическом сообществе России — проблема! Многие наши клиницисты плохо разбираются в неклинических областях своей специальности, в частности в эпидемиологии. И немудрено: эту дисциплину не преподают ни в вузах, ни в системе непрерывного медицинского образования. Эпидемиология не фигурирует и в программах безмерно размножившихся в «ковидную эру» онлайн-школ, курсов и вебинаров. Несмотря на это, некоторые онкологи позволяют себе делать доклады, читать лекции, а иногда и публиковать подобие научных статей на эпидемиологические темы.**

## НЕПРАВИЛЬНАЯ ТРАКТОВКА

Я столкнулся с несколькими случаями неправильной трактовки заболеваемости и смертности от рака легкого. Утверждалось: несмотря на то что в России распространенность курения больше, чем в США, смертность от рака легкого в США выше, чем в России. В обоих случаях была допущена одна и та же ошибка. Сравнивали стандартизованные показатели смертности, только российский показатель был стандартизован по стандартному мировому населению, а американский — по стандартному населению США. Американцы, публикуя свою онкологическую статистику дома, для стандартизации показателей заболеваемости и смертности берут за основу стандартное население своей страны. А за ее пределами — для корректного сравнения этих показателей с другими странами — используют стандартное мировое население. Если сравнить смертность от рака легкого в России и США со стандартизацией показателей по мировому стандарту, что и сделано в базе данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), то такое корректное сравнение даст правильный результат. На рис. 1 представлены данные ВОЗ по динамике смертности от рака легкого (WHO Cancer mortality data base) у мужчин. Думаю, что график в комментариях не нуждается (смертность от рака легкого в 2017 г. у мужчин в России — 42,7, в США — 27,1). На рис. 2 представлена динамика

заболеваемости раком легкого у мужчин в России. Очевидно, что и она тоже снижается наряду со смертностью.

Заболеваемость и смертность от рака легкого у мужчин, как и у женщин, начала снижаться в начале 1990-х в результате уменьшения в отечественных сигаретах концентрации смолы — и все это несмотря на рост продаж сигарет и, соответственно, их потребления.

налов («Вопросы онкологии», «Практическая онкология», «Молекулярная онкология»).

## ЦИТИРОВАНИЕ ОШИБОК

В одной солидной, богато иллюстрированной, но небрежно написанной монографии в главе об «эпидемиологии рака легкого» представлен график, на котором изображена растущая заболеваемость данной патологией (рис. 3). То, что в России смертность

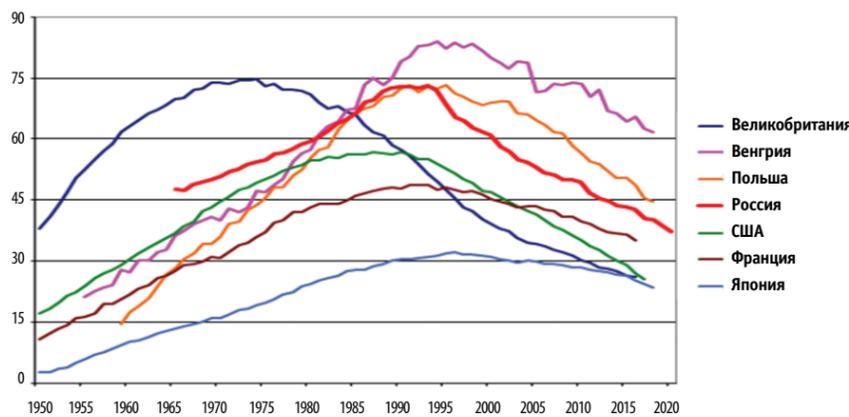
этих ошибочных результатов мне доводилось встречать в диссертациях, которые доходят до защиты, не исправленные ни руководителями, ни оппонентами.

Один незадачливый (ныне уже покойный) коллега часто повторял, что он мало читает, особенно зарубежную литературу, и поэтому у него, в отличие от меня, много оригинальных идей. Похоже, что авторы этих «открытий» придерживаются такой же позиции.

## НЕКОРРЕКТНЫЕ ДАННЫЕ

В заключение остановлюсь на статье (заметке) под названием «В России курящих в 2 раза больше, а рака легкого в 4 раза меньше, чем в США», опубликованной в предпоследнем номере издания «Онкология Сегодня». Она представлена безгранично уважаемым мной коллегой. Тем не менее оставить ее без комментариев я не имею морального права, поскольку столкнулся с весьма странной, ранее мной нигде не виданной «системой стандартизованных показателей», выраженных в процентах. Я знаком со всеми международными справочниками Всемирной организации здравоохранения, Международного агентства по изучению рака (МАИР, Cancer in five continents), читаю практически всю литературу на эту тему, но показателей заболеваемости и смертности, выраженных в процентах, никогда не встречал. Они явно ничему не соответствуют, так как стандартизованная заболеваемость раком легкого в России в 2019 г. у мужчин составила 45,4, а у женщин — 8,0 на 100 000 населения, при этом смертность у мужчин — 38,8, у женщин — 5,5 (Каприн и соавт., 2020).

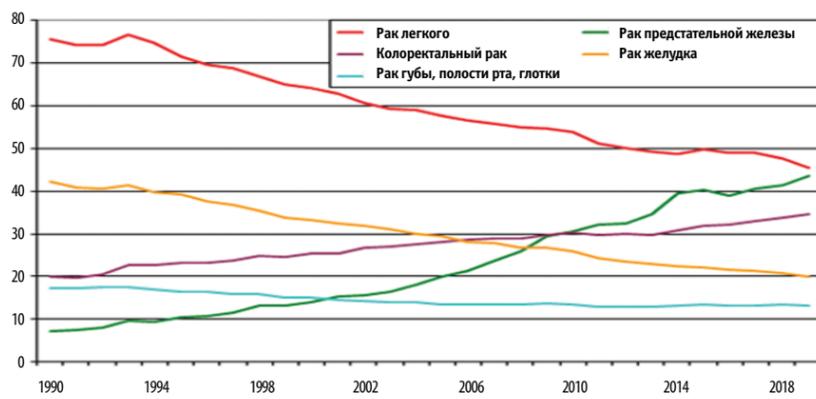
**РИСУНОК 1. ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО У МУЖЧИН**  
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения



До введения Минздравом предельно допустимых концентраций (ПДК) содержание смолы в 50 % советских сигарет было выше 25 мг. Динамика заболеваемости и смертности от рака легкого и определяющие ее факторы были неоднократно описаны в наших статьях на страницах российских жур-

от рака легкого снижается с 1993 года, я уже продемонстрировал. Но если причину ошибочного сравнения смертности в России и США мне удалось понять, то данный случай остается для меня загадкой. Откуда взяты цифры, на основании которых построен график? Беда еще в том, что цитирование

**РИСУНОК 2. ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗНО В РОССИИ У МУЖЧИН, 1990—2019**  
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения



В связи с некорректностью данных по России сравнивать их с заболеваемостью и смертностью от рака легкого в США не имеет смысла, хотя это уже сделано выше. Далее, данные о распространенности курения в России и США также некорректны. Утверждается, что «доля курящих россиян держится примерно на уровне 40 % от всего населения. В США этот показатель — около 18 %. То есть курящих в РФ в 2 раза больше, а случаев рака легкого в 4 раза меньше, чем в США».

По данным на 2016 г., в России курят 48 % мужчин и 14 % женщин. А если рассматривать представителей обоих полов вместе, то получается, что курят 31 % россиян (GATS, 2016). Однако давать статистику мужчин и женщин вместе

**АБВ ПРЕСС** НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —  
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru  
medvedomosti.media  
netoncology.ru

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ ГАЗЕТЫ ЖУРНАЛЫ

Урология сегодня | Онкология Сегодня | ОНКОУРОЛОГИЯ | ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ | РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | Российский Биотерапевтический Журнал | ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ | Акушерство и гинекология | Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ | АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ | НЕЙРОХИРУРГИЯ | САРКОМЫ | Тазовая хирургия и онкология

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ | СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ | УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ | ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ | КЛИНИЦИСТ | MD-ONCO

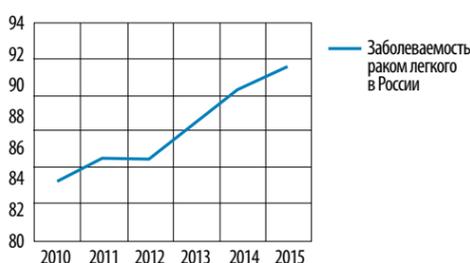
Московская Эндокринология СЕГОДНЯ | Гастроэнтерология СЕГОДНЯ | СА | A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

неправильно, так как тренды в распространенности курения у мужчин и женщин разные. Например, в Великобритании и США снижение частоты курения мужчин сопровождалось ростом таковой среди женщин. Соответственно, и динамика заболеваемости и смертности от рака легкого может быть разнонаправленной. Недавний опрос ВЦИОМ слегка скорректировал эти данные. Частота курения среди мужчин осталась неизменной, а среди женщин выросла до 21 %.

и ссылку на источник, где этот метод был апробирован и опубликован.

Еще раз хочу подчеркнуть необходимость отдельного анализа заболеваемости и смертности мужчин и женщин. Показатели тут могут значительно отличаться, и динамика, как я уже говорил, может быть разнонаправленной. Заболеваемость и смертность от рака легкого в России среди женщин значительно ниже, чем среди мужчин (заболеваемость

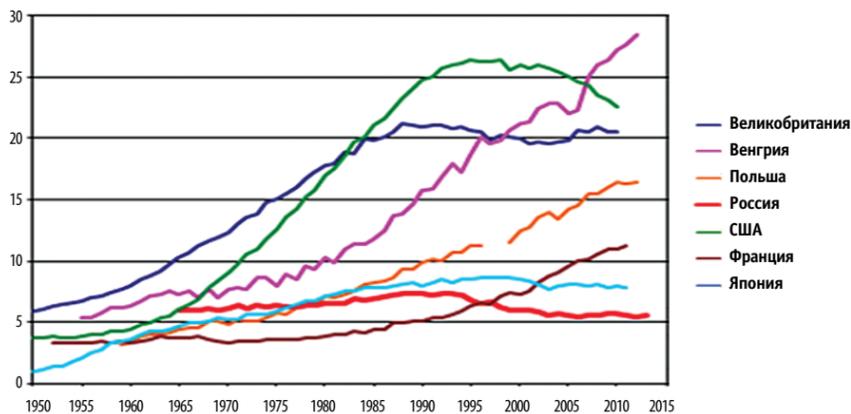
**РИСУНОК 3. ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО В РОССИИ**  
в 2010–2015 гг. (на 100 тыс. населения)



Содержание приведенной в статье таблицы не выдерживает критики. Представленные цифры заболевших и умерших от рака легкого в России не соответствуют официальной статистике. В России в 2019 г. раком легкого заболели 60 013 человек (а не 55 475) и умерли 50 046 (а не 41 046) (Каприн и соавт, 2019). Если авторы не согласны с официальной статистикой, об этом нужно написать и заодно дать ссылку на источник представленных цифр.

мужчин — 45,4, женщин — 8,0; смертность — 38,8 и 5,5 соответственно). Очевидно, что усреднять эти показатели недопустимо. Важно отметить, что низкие показатели рака легкого среди российских женщин отражали относительно низкую распространенность курения среди них. Россиянки начинали курить значительно позже, чем американки, и все еще курят меньше них. Соответственно, заболеваемость и смертность от рака

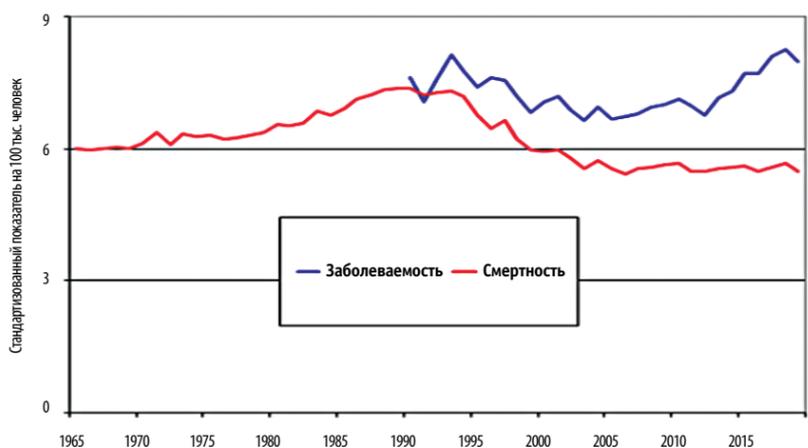
**РИСУНОК 4. ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН**  
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения



Идем далее. С какой целью приведена численность населения России и США? Что означают сноски: «Из учета 142 млн человек населения», «Из учета 313 млн человек населения»? Видимо, речь идет о каком-то никому неизвестном «оригинальном» методе вычисления заболеваемости и смертности из расчета общего (без разделения на мужчин и женщин) населения. Если этот так — надо дать описание метода

легкого среди наших женщин ниже, чем среди американок (рис. 4). Однако, в отличие от американок, заболеваемость раком легкого у россиянок недавно начала расти (рис. 5). Такая неблагоприятная динамика, скорее всего, указывает на повышение распространенности курения среди россиянок, что подтверждается и недавним опросом ВЦИОМ.

**РИСУНОК 5. ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН В РОССИИ**



## Онкологический диагноз по капле крови: что не так?

Два года назад мы уже писали о разработке японских ученых, предложивших выявлять с помощью анализа крови 13 видов онкологических заболеваний. И вот теперь разработанный в США гемотест расширил число онкодиагнозов до пятидесяти. Но отношение экспертов к нему неоднозначное. Одни говорят о революции в онкоскрининге, другие считают преждевременным внедрение гемотеста в клиническую практику.

### МНЕНИЕ «ЗА»

К числу сторонников повсеместного использования данного анализа принадлежит доктор медицинских наук, почетный президент Урологического института имени Гликмана (Кливленд, США) Эрик Кляйн. «Я с большим энтузиазмом отношусь к гемотесту на 50 видов злокачественных новообразований (ЗНО). Он меняет правила игры в диагностике онкологической патологии, позволяя выявлять множество различных видов ЗНО на доклинической или очень ранней стадии, улучшая прогноз выживаемости пациентов», — заявил эксперт.

Мнение коллеги разделяет и Джефф Венстром, доктор медицинских наук, главный врач компании с «говорящим» названием «Грааль» (GRAIL), продвигающей гемотест на рынок медицинских услуг и занимающейся его включением в диагностические программы. «Это исследование полностью меняет наше представление об онкоскрининге, делая его простым и быстрым», — утверждает Дж. Венстром.

Тест основан на обнаружении в образце крови пациента циркулирующей свободной (внеклеточной) ДНК (cfDNA), которая попадает в кровотоки из первичной опухоли. Выявленная ДНК подвергается секвенированию нового поколения (next generation sequencing, NGS) для определения расположения метильных групп в последовательности нуклеотидов. По особенностям метилирования ДНК можно судить о локализации и разновидности новообразования.

«Метилирование — это модификация молекулы ДНК без изменения ее нуклеотидной последовательности, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома, — объясняет Эрик Кляйн. — Метилирование позволяет «включать» и «выключать» те или иные гены, в том числе инициирующие онкогены. Метильные группы подобны отпечаткам пальцев. По ним криминалист легко отличает одного человека от другого. Так и расположение метильных групп в пределах ДНК определяет особенности, характерные для каждого вида опухоли, и позволяет дифференцировать одну от другой — например, рак легкого от рака толстой кишки».

### АРГУМЕНТЫ «ПРОТИВ»

Оппоненты опасаются, что клиническое использование гемотеста преждевременно. «Сдать анализ крови на множественные виды ЗНО — отличная идея, — говорит доктор медицинских наук, профессор Тимоти Р. Реббек (Гарвардская школа общественного здравоохранения имени Т.Х. Чана и Онкологический институт Дана, Фарбер, Бостон, США). — Но дьявол — в деталях. Меня интересует вопрос: кого мы будем направлять на такой скрининг и можем ли гарантировать, что он будет с высокой точностью выявлять ЗНО на максимально ранней стадии? И какова будет дальнейшая маршрутизация пациента (последующая диагностика, мониторинг, лечение и т. д.)?»

Гемотест, заявляют разработчики, предназначен в первую очередь для людей старше

50 лет с семейным анамнезом ЗНО и других пациентов из группы онкологического риска. Однако самостоятельно пройти исследование не получится. Нужно обратиться к своему врачу, который должен зарегистрироваться в системе лабораторий GRAIL и заказать тест. Помимо не слишком удобной логистики, человеку придется заплатить из своего кармана около 950 долларов. Ведь гемотест не покрывается медицинской страховкой, поскольку не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA).

«Проблемой станут и все последующие обследования, которые вынужден будет пройти больной, если гемотест окажется положительным, — предупреждает доктор медицинских наук Самик Ройчоудхури (комплексный онкологический центр Университета штата Огайо, США). — Не у всех позитивный результат гемотеста будет в конце концов подтвержден обнаружением опухоли. Пациенту придется подвергнуться множеству ненужных исследований, вплоть до такого небезвредного, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). Причем пройти все это в состоянии сильнейшего стресса, страха за жизнь и с большими финансовыми затратами. А в итоге ничего так и не обнаружится!»

Много ли ожидается таких случаев? Не так уж мало в масштабе населения страны! В крупномасштабном валидационном исследовании гемотест Galleri продемонстрировал специфичность 99,5 % (уровень ложноположительных результатов — 0,5 %). Это означает, что примерно один из двухсот человек получает ложный результат (когда маркер опухоли есть, а самой опухоли нет) и проходит все круги диагностического ада абсолютно напрасно. Но если специфичность теста следует в целом признать высокой, то его общая чувствительность не слишком велика. Для любой стадии ЗНО она составила 51,5 %, но при этом была выше для опухолей поздних стадий (77 % для III и 90,1 % для IV стадии) и ниже для ранних (16,8 % для I и 40,4 % для II стадии). Так о каком скрининге среди людей из группы онкологического риска может идти речь при чувствительности 16,8 % для I стадии?!

Сходясь в том, что тест нуждается в более тонкой настройке и дополнительных клинических испытаниях, эксперты обращают внимание и на этический момент. Дороговизна исследования открывает доступ к нему только богатым пациентам, оставляя за бортом бедные слои населения, как это происходит и в отношении других финансово затратных методов высокотехнологического обследования и лечения. В результате мы видим расслоение общества в том, что касается возможности пользоваться передовыми достижениями медицины. Это отражается и на качестве жизни большинства населения страны, и на ее продолжительности и не должно допускаться в принципе.

Ирина Ковалева

# Адьювантная терапия НМРЛ: наступление после 25-летнего затишья

«Адьювантная терапия НМРЛ: действуй на опережение» — доклад под таким названием на VIII петербургском международном форуме «Белые ночи – 2022» представил профессор Константин Константинович Лактионов. За последние четверть века алгоритмы адьювантной химиотерапии (АХТ) при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) практически не менялись, а преимущества такого лечения оставались довольно незначительными. Это потребовало поиска новых решений. В результате онкологам удалось перейти в наступление на этом направлении.

## Константин Константинович ЛАКТИОНОВ

Д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



### ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Хирургия по-прежнему остается основным методом лечения пациентов с локализованным НМРЛ, на долю которого приходится около 25–30 % первично выявленных случаев. Если ориентироваться на стадию, то операция рекомендуется больным с I, II, IIIA стадиями и в отдельных случаях — с IIIB. Большинство больных с опухолью IIIB стадии и все пациенты с IIIC стадией неоперабельны.

Однако операбельность определяется не только распространенностью процесса, но и расположением опухоли и функциональным статусом пациента. В связи с этим, к сожалению, и на стадиях I–II не всегда можно провести хирургическое вмешательство. Например, пациентам с I стадией НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе больного от операции рекомендуется лучевая терапия (ЛТ). Больным со II стадией НМРЛ при невозможности хирургического лечения показана химиотерапия (ХТ) или ЛТ. Однако больных двух вышеперечисленных групп немного. Только ХТ признается единственно возможной для 2,5 % больных с локализованным раком легкого, только ЛТ — для 1,9 % из них.

Оптимальный исход операции — выполнение радикального хирургического вмешательства без остаточной опухоли (ОО) — R0. Значимо худшим результатом считается микроскопическая ОО, которая невидима глазом, — позитивные края (R1). Увы, в ряде случаев после резекции сохраняется макроскопическая ОО (R2).

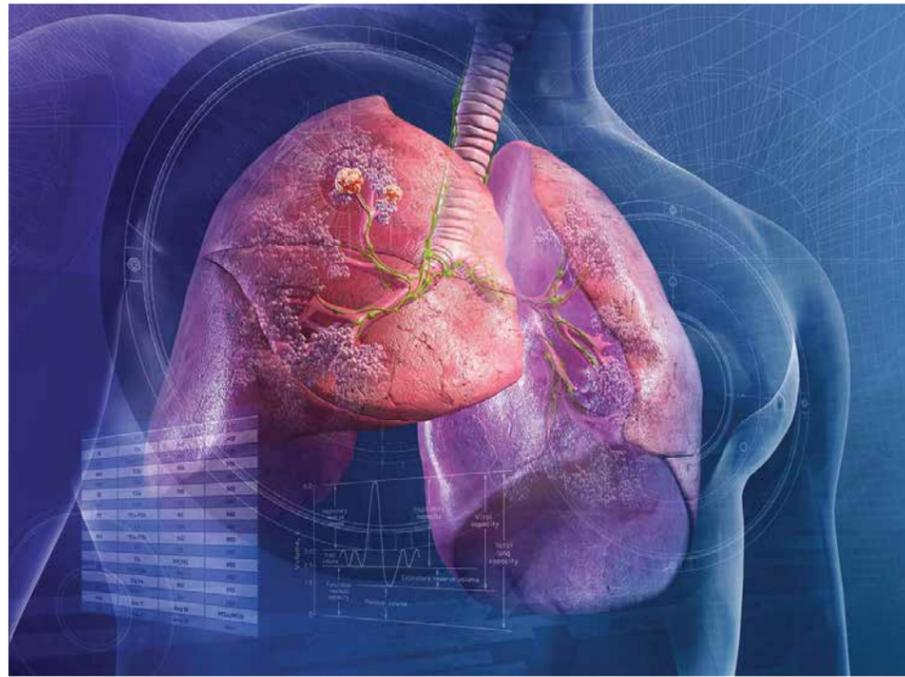
Однако даже после радикальной операции больные НМРЛ остаются в группе высокого риска рецидива. Частота его возникновения в течение 5 лет на II стадии составляет 62 %, а на III — 76 %. Сегодня стандартным подходом к лечению пациента с НМРЛ II–IIIA стадий, а также стадии IV при высоком риске рецидива является АХТ. Константин Константинович уточнил, что, согласно последним практическим рекомендациям АОР по лекарственной терапии НМРЛ (2021), АХТ после радикального хирургического вмешательства рекомендуется больным со IIA и последующими стадиями, а также факторами высокого риска. К таковым относятся:

- опухоли размером более 4 см<sup>3</sup>;
- вовлечение висцеральной плевры;
- сосудистая инвазия;

- низкая степень дифференцировки;
- хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx;
- возраст моложе 75 лет.

### ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Концепция адьювантной терапии (АТ) предполагает проведение системной терапии после радикального удаления всех видимых опухолевых очагов для уничтожения микрометастазов, уменьшения рисков рецидивирования и прогрессирования. До недавнего времени единственной формой АТ была химиотерапия (не считая адьювантной ЛТ у пациентов с IIIA стадией за счет N2-статуса или R+ резекции).



## Эффективность таргетных и иммуноонкологических препаратов при метастатическом немелкоклеточном раке легкого стала основанием для их использования в качестве адьювантной химиотерапии

Исследования АХТ при НМРЛ проводились с 1960-х, но ее клиническое преимущество было продемонстрировано лишь 30–40 лет спустя. Первый метаанализ, подтвердивший это, датируется 1995 годом. Первым же исследованием, показавшим преимущество в общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании платиносодержащей АХТ после радикального хирургического лечения, стало IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial), результаты которого опубликованы в 2004 г. С тех пор и до самого последнего времени стандарт адьювантного лечения НМРЛ значительно не изменился.

Другое крупное исследование — LACE (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) —

пролило свет на преимущества применения АХТ в зависимости от стадии заболевания. Оказалось, что АХТ не увеличивает ОВ при IA стадии, уменьшает риск смерти в течение 5 лет у больных с I стадией НМРЛ на 1,8 %, II — на 11,6 % и III — на 14,7 %. Схожие преимущества получены для БРВ: например, преимущество в 9,2 % для 5-летнего периода наблюдения при II стадии.

Если же обобщить данные по всем стадиям НМРЛ, при которых возможно проведение АХТ, то оказывается, что выигрыш в 5-летней выживаемости составляет около 5 %, а риск рецидива в зависимости от стадии снижает-

паратов при метастатическом НМРЛ стала основанием для использования и тех и других в качестве АТ. Учитывая серьезные нежелательные явления, связанные с АХТ, использование данных инновационных средств в адьювантном режиме выглядит еще более перспективной опцией. Ведь при их применении наблюдается значительно меньше побочных эффектов».

Одной из первых работ, в которых изучалось применение таргетной терапии в адьювантном режиме, стало исследование RADIANT (2015 г.). Ингибитор внутриклеточного фосфорилирования рецептора эпидермального фактора роста HER1/EGFR эрлотиниб назначали пациентам с НМРЛ IB–IIIA стадии с мутацией гена *EGFR* после радикального хирургического вмешательства. Анализ показал преимущество по двухлетней БРВ (75 % в группе эрлотиниба и 54 % в группе плацебо). Но преимущества в отношении ОВ выявлено не было.

В следующем исследовании под названием SELECT (2019 г.) эрлотиниб в течение двух лет назначали пациентам с аналогичными стадиями НМЛР после радикальной операции и АХТ. БРВ оказалась значительно выше по сравнению с контролем (88 % против 76 %), но увеличения ОВ также отмечено не было.

А вот в исследовании ADJUVANT/CTONG1104 (2019 г.) изучалось действие уже другого селективного ингибитора тирозинкиназы (ИТК) — гефитиниба. Эффекты этого таргетного средства сравнивали в адьювантном режиме с АХТ у пациентов с НМРЛ II–IIIA стадий. Было обнаружено преимущество по БРВ (медиана 29 мес в группе гефитиниба и 18 мес в группе АХТ). Однако к третьему году наблюдения кривые в обеих группах сошлись, а преимущество гефитиниба относительно ОВ не проявилось.

Итак, ИТК *EGFR* I и II поколения показали преимущество в эффективности по сравнению с платиносодержащей АХТ при использовании у пациентов с НМРЛ (*EGFR*+) по показателю БРВ. «Изучение эффектов ИТК III поколения осимертиниба, — сообщил К.К. Лактионов, — в исследовании FLAURA прошло в 2020 году. Напомню, что осимертиниб — необратимый ингибитор тирозинкиназы рецептора *EGFR*, эффективный при наличии сенсibilизирующих мутаций гена *EGFR* и мутации *T790M*, связанной с развитием резистентности к ИТК предыдущих поколений. Осимертиниб значимо превзошел по эффективности ИТК I поколения в качестве адьювантной терапии НМРЛ».

Наиболее заметно преимущества осимертиниба проявились в двойном слепом рандо-

мизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ADAURA (2020 г.). Оно проводилось при участии 682 пациентов из США, Европы, России, Кореи, Китая и Австралии с НМРЛ IB–IIIA стадий, получавших и не получавших АХТ, у которых была подтверждена мутация в гене *EGFR* (ex19 del или L858R). Больные получали АТ осимертинибом или плацебо в течение трех лет или до рецидива заболевания. Основной конечной точкой стала БРВ, вторичными точками — БРВ в общей популяции, двух-, трех- и пятилетняя БРВ, ОВ, а также безопасность и переносимость соответствующего лечения.

Выяснилось, что осимертиниб снижает относительный риск рецидива или смерти на 83 % ( $p < 0,0001$ ). Двухлетняя БРВ составила 90 % при применении осимертиниба и 44 % — в контрольной группе. В общей популяции (у пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадий) относительное снижение риска рецидива или смерти составило 79 % ( $p < 0,0001$ ). Показатель двухлетней БРВ равнялся 89 % в группе осимертиниба и 53 % — в группе плацебо. Преимущество осимертиниба по БРВ наблюдалось во всех клинически значимых подгруппах независимо от стадии заболевания, типа мутации и особенностей предшествующей АХТ. Что же касается ОВ, то здесь преимущества не были выявлены в связи с незрелостью данных на момент проведенного анализа. Переносимость осимертиниба была хорошей, профиль безопасности не отличался от ранее представленных данных.

## Сегодня стандартным подходом к лечению пациента с НМРЛ II–IIIA стадий, а также стадии IV при высоком риске рецидива является АХТ

«Итак, адъювантная таргетная терапия НМРЛ показала себя перспективной опцией лечения, — подвел итог своего анализа К.К. Лактионов. — Пока лучше всего изучено ее применение у пациентов с мутацией в гене *EGFR*. Наиболее эффективным оказался ИТК III поколения осимертиниб. По мере публикации данных проспективных исследований ALINA и ALCHEMIST мы узнаем и о результатах адъювантной таргетной терапии у пациентов с отрицательным статусом *EGFR*, но с транслокациями гена *ALK*».

### РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ PD-L1

Следующими после таргетных средств инновационными генно-инженерными препаратами, показавшими преимущества над АХТ в борьбе с НМРЛ, стали иммуноонкологические препараты, а точнее — ингибитор PD-L1 атезолизумаб. Ранее он уже продемонстрировал клинически значимое преимущество в терапии различных видов опухолей и оказался первым одобренным препаратом для противоопухолевой иммунотерапии в первой линии лечения распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с ХТ. Атезолизумаб также одобрен к применению в четырех показаниях при лечении НМРЛ — как в качестве монотерапии, так и в комбинации с таргетными препаратами или химиотерапией.

Что касается адъювантной терапии НМРЛ, то атезолизумаб был первым иммуноонкологическим препаратом, изученным в таком формате в регистрационном исследовании

III фазы Impower010. Промежуточный анализ результатов этого исследования был представлен в мае прошлого года. Терапия атезолизумабом после хирургического вмешательства и АХТ уменьшила относительный риск рецидива заболевания или смерти на 57 % у пациентов с НМРЛ II–IIIA стадий со статусом экспрессии опухоли PD-L1  $\geq 1$  % по сравнению с АХТ и плацебо. В этой популяции пациентов медиана БРВ для атезолизумаба еще не достигнута. Данные по ОВ в промежуточном анализе незрелые, но наблюдалась тенденция к улучшению этого показателя при применении атезолизумаба. Результаты, касающиеся безопасности препарата, соответствовали уже выявленному профилю: новых сигналов с этой стороны обнаружено не было.

Осимертиниб и атезолизумаб стали первыми за последние 25 лет из инновационных, да и любых других препаратов, зарегистрированных регуляторами (в том числе и российского здравоохранения) в качестве средств адъювантной монотерапии НМРЛ. В последних практических рекомендациях АОП и RUSSCO указано, что при выявлении положительной экспрессии (PD-L1  $\geq 1$  %) опухолевых клеток у пациентов с НМРЛ стадий II–IIIB, ранее получавших адъювантную платиносодержащую ХТ, целесообразно назначение адъювантной терапии атезолизумабом внутривенно в дозе:

- 1200 мг в первый день каждые 3 недели лечения;
- или 840 мг в каждые 2 недели;
- или 1680 мг каждые 4 недели до одного года или развития непереносимости.

«Но обратите внимание, — призвал слушателей К.К. Лактионов, — на то, что Минздрав зарегистрировал несколько иные показания для назначения атезолизумаба. Это «НМРЛ стадий II–IIIA (система стадирования UICC/AJCC, 7-я редакция) с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 50$  % на клетках опухоли в качестве АТ после полной хирургической резекции и с последующей ХТ на основе платины». Данные изменения будут внесены во все клинические рекомендации, поскольку именно этих показаний и следует придерживаться в клинической практике».

А вот как сформулированы в рекомендациях RUSSCO–2021 показания для назначения осимертиниба: «Пациентам с НМРЛ стадий IB–IIIA при выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (19 и 20-й экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ИТК III поколения осимертинибом с целью улучшения безрецидивной выживаемости. При выявлении таких мутаций АТ осимертинибом позволяет улучшить безрецидивную выживаемость независимо от того, проводилась ли ранее АХТ. Осимертиниб может быть назначен как после операции, так и после проведения АХТ». Препарат назначается в дозе 80 мг внутрь ежедневно только при наличии активирующих мутаций *EGFR* до 3 лет или до развития непереносимости.

В заключение своего выступления К.К. Лактионов отметил, что и адъювантная таргетная, и иммуноонкологическая терапия НМРЛ показали себя перспективными опциями лечения. Наиболее изучено их применение у пациентов с мутацией в гене *EGFR* и положительной экспрессией PD-L1. В целом же такое лечение высокотехнологичными лекарствами при НМРЛ становится активно развивающимся направлением, которое, по мнению спикера, скоро займет свое место в российской онкологической практике.

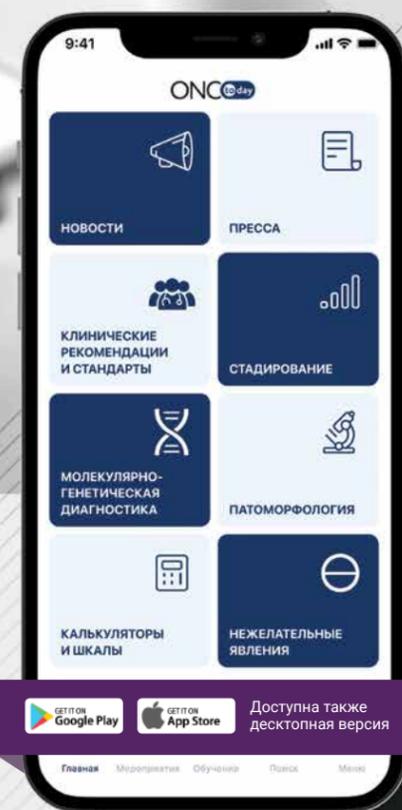
Вадим Кириллов, К.М.Н

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

## МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONCOTODAY

### Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика



Реклама



## «ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций

в партнерстве с юридической компанией «Факультет медицинского права»

Габай Полина Георгиевна

к.ю.н., адвокат, учредитель юридической компании «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов



«Час онкологии с Полиной Габай» — регулярный цикл видеоэфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

каждую вторую среду месяца  
18.00–19.00 по московскому времени

Youtube-канал «Вместе против рака»



# Западный тип питания способствует развитию колоректального рака

Колоректальный рак (КРР) считается болезнью цивилизации. Неслучайно по распространенности этой патологии лидируют страны «цивилизованного» мира: США, государства Западной Европы, Австралия. На Западе едят много мяса — в отличие от Востока, где распространенность КРР ниже. Этой теме посвящено немало исследований. Познакомимся с последними из них.

## СИЛЬНАЯ СВЯЗЬ

В июле 2022 года в журнале «Гастроэнтерология» — официальном издании Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) — опубликованы результаты нового исследования, которые указывают на существование сильной связи между питанием в западном стиле и разницей в заболеваемости колоректального рака, ассоциированной с повышенным содержанием в ткани опухоли поликетидсинтазы (ПКС).

ПКС — это мультиферментный комплекс, синтезирующий поликетиды — поликарбонильные соединения, которые являются вторичными метаболитами (антибиотики, токсины, статины), образующимися в клетках бактерий. Некоторые поликетиды, например пептид колибактин, продуцируемый ПКС-положительной кишечной палочкой *Escherichia coli* (см. рисунок) и некоторыми другими энтеробактериями, обладают канцерогенным действием. Генотоксическое влияние колибактина обнаружено сравнительно недавно. Он способен провоцировать формирование межнитевых швов в ДНК, вызывая мутации в клетках эпителия толстой кишки, ведущие к развитию и последующему прогрессированию КРР.

«Как известно, тип питания влияет на состав кишечной микрофлоры. У приверженцев западной диеты в отличие от тех, кто предпочитает восточную кухню, в кишечнике содержится избыток колибактин-продуцирующей кишечной палочки. Она является ключевым фактором, опосредующим влияние нездоровой западной диеты на колоректальный канцерогенез. Стиль питания западного человека характеризуется повышенным потреблением красного и/или жареного мяса, животного жира, сахара, зерновых, круп, очищенных от оболочек, и недостатком овощей, бобовых, клетчатки в рационе. Доказано, что подобная диета вызывает системное и кишечное воспаление, повышая вероятность развития КРР. Мы считаем, что люди, которые так питаются, входят в группу риска по заболеванию колоректальным раком и должны наблюдаться у онколога. Им необходимо скорректировать диету и проходить скрининг на КРР в индивидуальном порядке», — говорит главный автор исследования, доктор медицинских наук Шуджи Огино (Массачусетс, США).

## КОЭФФИЦИЕНТЫ РИСКА

Шуджи Огино с коллегами изучали связь КРР и западной диеты, используя данные о том, что и сколько раз в сутки на протяжении четырех лет ели 134 775 взрослых участников исследования (медицинские работники). У 1175 из них был диагностирован КРР, при этом ПКС-продуцирующая кишечная палочка обнаружилась у 111 больных, тогда как у остальных 1064 человек ассоциация опухоли с ней отсутствовала. Было показано, что чем выше содержание ПКС-продуцирующей *E. coli* в кишечной микрофлоре (и, соответственно, уровень ПКС), тем выше заболеваемость КРР.

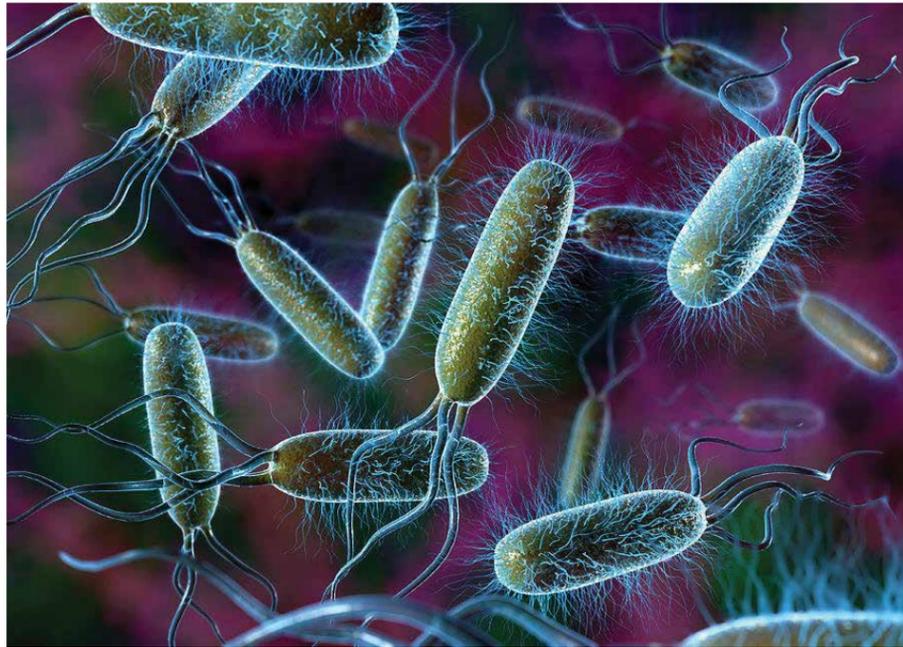


Рисунок. Кишечная палочка под микроскопом

Чтобы наглядно продемонстрировать эту связь, авторы исследования рассчитали многомерные коэффициенты риска развития и прогрессирования КРР. Самый высокий коэффициент — 3,45 (а значит, и наивысшая степень онкологического риска) оказался у опухолей с максимальным уровнем ПКС и содержанием *E. coli* в составе кишечной микрофлоры. Для опухолей с низким уровнем ПКС и содержанием *E. coli* показатель составил 1,22, а для новообразований, где ПКС не обнаруживалась, — 1,10.

**В нашей стране ежегодно регистрируется более 60 тысяч новых случаев колоректального рака, который в России вышел на третье место по распространенности и на второе — по уровню смертности от онкологических заболеваний**

Авторы исследования пришли к выводу, что полученные результаты подтверждают роль кишечной микрофлоры в поддержании патогенной связи между западной диетой и КРР. Вот почему для профилактики онкологических заболеваний колоректальной локализации так важна коррекция пищевых привычек.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ

Доктор медицинских наук Аасма Шаукат (Нью-Йорк, США) считает, что данное исследование расширяет понимание механизмов влияния особенностей питания на риск развития КРР: «Рекомендуя пройти скрининг на КРР, мы должны продолжать убеждать пациентов в том, что для профилактики этого тяжелого заболевания нужно ограничить потребление красного мяса и сахара-рафинада, а также внести ряд других изменений в рацион и образ жизни».

Аманда Боде, доктор медицинских наук, диетолог Кливлендского клинического центра питания человека (США), отметила, что отрицательные факторы западной диеты, которые, как было доказано в приведенном выше исследовании, способствуют возникновению кишечного дисбактериоза и воспаления, а в конечном итоге приводят к повреждению ДНК и развитию КРР, неудивительны: «Существенные доказательства того, что диета, включающая красное мясо, рафинированные злаки и сахар, увеличивает риск развития КРР,

были получены и в других работах. Как диетолог, специализирующийся на питании онкологических больных, могу сказать, что это исследование подводит доказательную базу под рекомендации, которые я обычно даю пациентам для профилактики КРР или замедления его развития при уже установленном диагнозе. Помимо общих советов по питанию диетологу необходимо выявлять проблемы с кишечным микробиомом, чтобы индивидуализировать диетическую коррекцию с учетом уникальных проблем конкретного пациента. Например, стоило бы выявить часто употребляемые больным продукты, связанные с высоким риском развития КРР, и заменить их теми, которые нормализуют кишечную микрофлору. Работа над улучшением системы питания пациента в целом влияет на снижение риска развития КРР в большей степени, чем простое исключение отдельных продуктов из рациона больного».

В российских клинических рекомендациях по лечению КРР от 2022 года содержится совет исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное и клетчатку (хотя она и полезна для профилактики КРР, но на кишечник, в том числе и на угнездившуюся в нем опухоль, действует, как ершик на унитаз, то есть слишком грубо). Больному КРР, согласно клиническим рекомендациям, разрешаются нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Также необходимо обильное питье.

## О ЧЕМ ГОВОРIT МЕТААНАЛИЗ

Хотя результаты исследований связи между пищевым рационом и риском развития КРР публикуются регулярно, работ, обобщающих эти данные, не так много. Недавно такой метаанализ был предпринят авторами из Кореи. В нем оценивали влияние продуктов, напитков, макро- и микронутриентов на вероятность развития КРР.

В анализ включались проспективные наблюдательные исследования, обнаруженные в базах данных MEDLINE, Embase, и Cochrane Library (до сентября 2019 года). Из 9954 публикаций лишь 222 (2,2 %) соответствовали требованиям включения в анализ, в том числе в него вошли 45 метаанализов (20,3 %), в которых было описано 109 ассоциаций между диетическими факторами и КРР.

По данным первичного анализа было выявлено 5 (4,6 %) убедительных ассоциаций, 2 (1,8 %) высокого уровня доказательности, 10 (9,2 %) умеренных и 18 (16,5 %) слабых ассоциаций между особенностями питания пациентов и риском развития КРР, тогда как для 74 (67,9 %) ассоциаций подобной связи не обнаружилось. В частности, прослеживалась убедительная зависимость между употреблением красного мяса (высокое количество против низкого) и алкоголя ( $\geq 4$  дринков в день против 0 дринков или редкого употребления) и заболеваемостью колоректальным раком. Дринк в англоязычных странах — это стандартная порция алкоголя, содержащаяся 14 мл спирта (360 мл пива крепостью 5 градусов, 150 мл 12-градусного вина или же 45 мл водки). Выявлена обратная связь между употреблением высокого количества пищевых волокон, кальция, йогурта и риском развития КРР.

Таким образом, результаты метаанализа свидетельствуют о том, что обилие в рационе пищевых волокон, кальция и йогурта ведет к снижению, а избыток красного мяса и алкоголя — к повышению риска КРР. Морализатор Толстой, который был убежденным вегетарианцем и называл это «питаться как честный человек», сказал бы, что КРР — своего рода расплата за поедание братьев наших меньших. Или, вернее, за неправильное пищевое поведение, о котором и говорят авторы исследований.

Денис Ковалев, д.м.н.



Только **треть (37,4%)** пациентов с метастатическим УР в РФ получают лекарственное лечение по данным исследования URRU<sup>1</sup>

# НАЙТИ. НАЗНАЧИТЬ. ДАТЬ ШАНС<sup>2-5</sup>

**Бавенсио® — первый и единственный на сегодняшний день иммуноонкологический препарат, применение которого приводит к увеличению ОВ в режиме поддерживающей терапии первой линии м/р и метастатического УР<sup>2-5,\*</sup>**

УР — уротелиальный рак; ОВ — общая выживаемость; м/р — метастатический рак простаты.

\* Для пациентов, заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины.

<sup>1</sup> Тимофеев И. В., Алексеева Г. Н., Петкау В. В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. Проанализировано проведенное лечение и исходы пациентов с мРМП, получивших его в период с января 2017-го по январь 2018-го. Онкоурология. 2021; 17 (3): 102-109. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109. <sup>2</sup> Powles T, Park S. H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial cancer. N. Engl. J. Med. 2020; 383: 1238-1239. <sup>3</sup> Powles T. et al. Journal of Clinical Oncology 40, no. 6, suppl (February 20, 2022) 487-487. <sup>4</sup> Powles T. et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Mar; 33 (3): 244-258. <sup>5</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата БАВЕНСИО® (авелумаб), РУ номер: ЛП-005886-301019 от 30.10.2019 с изменениями от 29.07.2021, доступна по ссылке: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ab44b98e-7ddb-4d4c-a9bf-f8ef2fe1fa24&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ab44b98e-7ddb-4d4c-a9bf-f8ef2fe1fa24&t=)

**Краткая инструкция БАВЕНСИО®. РУ. ЛП-005886. МНН. Авелумаб. Лекарственная форма. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав.** 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D-маннитол, лимонная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Показания к применению.** Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ); в комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых; в качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб — 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба — см. инструкцию по применению акситиниба. **Премедикация.** Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. **Коррекция дозы.** Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения. **Побочное действие.** НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ) и очень часто ( $\geq 10\%$ ): Нарушения со стороны крови и лимфатической системы — очень часто анемия, часто лимфоцитоз, тромбоцитопения, нечасто эритрофилия. **Нарушения со стороны иммунной системы** — нечасто реакции гиперчувствительности; лекарственная реакция гиперчувствительности, редко анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа. **Нарушения со стороны эндокринной системы** — часто гипотиреоз, гипертиреоз, нечасто надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный гипотиреоз, тиреоидит, аутоиммунный тиреоидит, редко острая недостаточность коры надпочечников, недостаточность функции гипофиза. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** — очень часто снижение аппетита, часто гипонатриемия, нечасто гипергликемия, редко сахарный диабет, сахарный диабет I типа. **Нарушения со стороны нервной системы** — часто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, нечасто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, редко синдром Гийена — Барре, синдром Миллера — Фишера. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы** — часто гипертензия, нечасто гиперемия кожи, гипотензия, редко миокардит. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** — очень часто кашель, одышка, часто пневмония, редко интерстициальная болезнь легких. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** — очень часто тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, часто колит, кишечная непроходимость, редко панкреатит, аутоиммунный холит, энтероколит, аутоиммунный панкреатит, антерит, проктит. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** — нечасто аутоиммунный гепатит, редко острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность. **Реакции со стороны кожи или подкожных тканей** — часто сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, сухость кожи, нечасто экзема, дерматит, зудящая сыпь, псориаз, сыпь, эритематозная сыпь, эритема, генерализованная сыпь, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, редко мультиформная эритема, геморрагическая сыпь, втильного, генерализованный зуд, эксфолиативный дерматит, пемфигид, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, красный плоский лишай. **Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани** — очень часто боль в спине, артралгия, часто миалгия, нечасто миозит, ревматоидный артрит, редко артрит, полиартрит, олигоартрит. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** — нечасто почечная недостаточность, нефрит, редко тубулоинтерстициальный нефрит. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** — очень часто утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки, часто астения, озноб, гриппоподобное заболевание, редко синдром системной воспалительной реакции. **Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований** — очень часто снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ, часто повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина крови, нечасто повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы, редко повышение активности трансаминаз, снижение свободного тироксина, повышение тиреостимулирующего гормона в крови. **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций** — очень часто инфузионные реакции. **Инфекции и инвазии** — нечасто пустулезная сыпь. **Особые указания.** **Инфузионные реакции.** У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноба, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3-й и 4-й степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. Иммуноопосредованные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения БАВЕНСИО®. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валуевая, д. 35. Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05, e-mail: safety@merck.ru. Variation № 3 29.07.2021. SmPC ver. 20 June 2019. (CCDS 5.0).

Фотографические изображения условные, сделаны с привлечением фотомоделей.

RU-AVEL-00182 от 14.06.2022.

**MERCK**

ООО «Мерк» 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35, БЦ «Wall Street», этаж 6  
Тел.: +7(495) 937-33-04, Факс: +7(495) 937-33-05  
Веб-сайт: [www.merckgroup.com/ru-ru](http://www.merckgroup.com/ru-ru)  
Почта: [russia@merckgroup.com](mailto:russia@merckgroup.com)  
Официальный сайт Мерк Онкология в России  
<https://merck.oncology.ru/>



ООО «Пфайзер Инновации» 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С). Тел.: +7(495) 287-50-00. Факс: +7(495) 287-53-00  
Служба медицинской информации  
[Pfizer.medinfo@pfizer.com](mailto:Pfizer.medinfo@pfizer.com), [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



# Эра прецизионной терапии: тестировать, лечить и побеждать

◀ Окончание, начало на с. 3

(около 5 %) при наличии высокой микросателлитной нестабильности (MSI). В связи с этим у таких пациентов целесообразно сразу применять более точные методы обнаружения слияний *NTRK* — ПЦР или NGS.

## ВАЖНЫЙ ШАГ

Н.В. Жуков, представивший доклад под названием «Локализация — ничто, онкодрайвер — всё», отметил, что благодаря выявлению онкодрайверов, отвечающих за прогрессирование, метастазирование и развитие ЗНО, в онкологии открылось новое окно терапевтических возможностей. Драйверы могут служить не только факторами понимания патогенеза и прогноза, но и мишенями противоопухолевой терапии. В этом смысле феноменология ларотректиниба уникальна. Впервые данные о его беспрецедентно вы-

сокой эффективности (частота ремиссий — 76 % в I–II фазе исследований при разных гистологических подтипах опухолей) были озвучены на ASCO-2017, а о результатах новых исследований было рассказано на ASCO-2022.

Препарат эффективен вне зависимости не только от гистологического строения опухоли, но и от возраста пациентов. Николай Владимирович подробно остановился на результатах изучения эффективности и безопасности ларотректиниба у детей с опухолями со слиянием *NTRK* в расширенном наборе данных. На момент окончания их сбора в анализ были включены 94 пациента. В данной популяции, так же как и во «взрослой» выборке, встречались крайне разнообразные типы опухолей, в том числе саркомы мягких тканей и костей, рак щитовидной и молочной железы, меланома.

У детей со слиянием *NTRK* ларотректиниб был активен при большинстве опухолей: для 93 оцениваемых пациентов ЧОО составила 84 %. Отдаленные результаты лечения также можно назвать потрясающими: медианы ДО и ВБП составили 43,3 и 37,4 мес соответственно, а ОВ через 48 мес наблюдения равнялась 93 %. При этом не было новых или непредвиденных сигналов безопасности при более длительном наблюдении по сравнению с предыдущим отчетом.

Николай Владимирович привел клинический случай из собственной практики, когда тест на транслокацию *NTRK* позволил кардинально изменить судьбу молодой пациентки с НМРЛ, полностью исчерпавшей возможности стандартной терапии и признанной инкурабельной в одной из ведущих клиник Германии, где она проходила лечение. Вместо

рекомендованной немецкими врачами симптоматической терапии (и, увы, быстрой и неминуемой гибели) результаты теста позволили назначить ларотректиниб, который вызвал быстрый и драматический противоопухолевый эффект, продолжающийся до настоящего времени.

Данный пример подтверждает тот факт, что ингибиторы *NTRK* действительно способны изменить судьбу пациентов. Результат лечения оказывается лучше даже самых оптимистичных ожиданий. Однако, чтобы таких больных стало больше, нужно их искать. Основная задача состоит в отборе целевой популяции для тестирования на слияние *NTRK* и, собственно, в проведении тестирования.

Подготовила **Екатерина Демьяновская, к.м.н.**

PP-VIT-RU-0016-1

## ПОЛОВОЙ ВОПРОС

### Почему у мужчин онкологический риск выше?

◀ Окончание, начало на с. 1

чаще и активнее курят, больше работают на вредных производствах и т. п.

«На восприимчивость к ЗНО помимо факторов окружающей среды влияют внутренние биологические различия между полами, — утверждает доктор Джексон. — Прояснение этих механизмов, которые приводят к более высокой заболеваемости мужчин опухолями той же локализации, что и у женщин, имеет большое значение для понимания этиологии развития злокачественных новообразований и их профилактики». Авторы исследования, продолжавшегося с 1995 по 2011 год, оценили различия рисков развития 21 вида ЗНО у 171 274 мужчин и 122 826 женщин в возрасте от 50 лет до 71 года. За 16 лет, в течение которых велось наблюдение, онкологический диагноз был установлен 17 951 мужчине и 8742 женщинам. В среднем представители сильного пола в 3,3–10,8 раза больше рисковали стать пациентами онколога. Например, вероятность заболеть раком мочевого пузыря у них была выше в 3,3 раза, чем у женщин, гортани или желудка — в 3,5 раза, пищевода — в 10,8 раза.

### «ПЯТЕРКА» ЗА ПОВЕДЕНИЕ

Но, может быть, все дело в том, что женщины ведут более здоровый образ жизни (например, меньше курят и употребляют алкоголь), а потому и реже сталкиваются с онкологической патологией? Исследователи решили проверить эту гипотезу. Они скорректировали поведение мужчин, попросив их быть хорошими мальчиками: отказаться от сигарет, спиртного, жареной пищи и исключить ряд других факторов, повышающих вероятность развития онкологической патологии. И что же, помогло это снизить риски? Да ничуть! Повышенная (по сравнению с женщинами) угроза заболеть той или иной

разновидностью рака сохранялась у «хороших мальчиков» даже после коррекции поведения и образа жизни.

### ГЕНДЕРНАЯ РАЗБИВКА

Авторы исследования комментируют полученные результаты в том духе, что плетью обуха не перешибешь, половые различия не обманешь. И настаивают на том, что вести статистику онкологической заболеваемости, скрининга отдельных видов ЗНО и выживаемости пациентов нужно не в общем, а в разбивке по полам, чтобы убедиться, что мы не упускаем важные ассоциации, связанные с гендерными различиями. Кроме того, ученые настаивают на более детальном исследовании противоопухолевого иммунного ответа у женщин. Возможно, в ходе таких работ удастся обнаружить механизмы, предоставляющие им иммунное преимущество перед мужчинами. Открытие подобных механизмов могло бы совершить революцию в профилактике и лечении онкологических заболеваний, если бы в результате специальности сумели разработать препараты для «перепрофилирования» иммунной системы на более активное выбраковывание образующихся в организме злокачественных клеток и борьбу с опухолями.

Рецензенты данной публикации отмечают некоторые недостатки исследования. Поскольку в нем участвовало в основном пожилое население и не учитывались сопутствующие заболевания (гипертония, гиперхолестеринемия и сердечно-сосудистая патология), данную работу нельзя признать стопроцентно корректной. Но при этом нельзя и игнорировать ее результаты, ведь гендерные различия в онкологической заболеваемости очевидны и нуждаются в дальнейшем изучении.

**Иван Белокрылов, н.с.**



19-23 сентября 2022 года, Москва

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ**  
 Центр Международной Торговли  
 г. Москва, Краснопresненская наб., 12

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:**

-  Каракулина Екатерина Валерьевна
-  Каприн Андрей Дмитриевич
-  Стилиди Иван Сократович

**НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ:**

-  Самсонов Юрий Владимирович
-  Доможирова Алла Сергеевна

**ТЕМАТИКИ:**

- Организация онкологической помощи населению и ее Правовые аспекты
- Медицинская визуализация
- Клинические исследования в онкологии
- Опухоли массовых локализаций (Торакальная онкология, Онкогинекология, Онкомаммология, Онкоурология, Абдоминальная онкология и Онкопроктология)
- Опухоли редких локализаций (Опухоли костей, мягких тканей, головы и шеи, Нейроонкология, Меланома)
- Эндоскопические методики в онкологии
- Лучевая терапия в онкологии
- Ядерная медицина
- Брахиотерапия и Интервенционная радиология
- Противоопухолевая лекарственная терапия
- Паллиативное лечение и Реабилитация

**ЧТО ТАКОЕ FOR LIFE?**

- Главное ежегодное онкологическое мероприятие страны
- Первая в России конгрессная площадка мирового уровня, которая сертифицирована по стандартам Международной Ассоциации Конгрессов (AIPC)
- 8 конгрессов, 13 секций и 29 тематических мероприятий, посвященных всем аспектам онкологии
- 5 дней дискуссий, посвященных ключевым направлениям профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов
- Знания международного масштаба
- Участие ведущих российских и зарубежных представителей онкологической службы
- Возможность принять участие в научной программе с помощью подачи аннотаций, тезисов и электронных постерных докладов
- Ответы на актуальные вопросы и разборы клинических случаев

**ОРГАНИЗАТОРЫ**




**ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ**










forum-forlife.ru

## Онкология Сегодня

№ 4 (49) 2022

### УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
 Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

### РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович  
 Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:  
 Строковская О. А.  
 Выпускающий редактор:  
 Ковалева И. В.  
 Ответственный секретарь:  
 Ширабокова Ю. Ю.  
 Корректор: Бурд И. Г.  
 Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.  
 petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ  
 115478, Москва,  
 Каширское шоссе, 24, стр. 15.  
 Тел.: +7 (499) 929-96-19  
 e-mail: abv@abvpress.ru  
 abvpress.ru

ПЕЧАТЬ  
 Типография ООО «Юнион Принт»  
 Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1  
 Тираж 5000 экз. Заказ № 222217.

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.  
 Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия.  
 Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.