

УДК 614.2

ШКОЛА ЭКСПЕРТА КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: ДЕФЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (Часть 2)

А.А. Старченко, А.В. Устюгов



Старченко А.А.



Устюгов А.В.

ООО «Капитал Медицинское
Страхование»

Реферат

Президент Российской Федерации Владимир Путин в выступлении на заседании X съезда Федерации независимых профсоюзов 22 мая 2019 года указал: «Главная цель национальных проектов – поднять уровень благосостояния наших граждан, обеспечить доступность и качество здравоохранения, поддержать семью, снизить уровень бедности». Президент подчеркнул, что основополагающей ценностью в государстве являются граждане, поэтому национальные проекты должны быть «построены вокруг человека». «Человек, его права и свободы являются высшей ценностью. И обязанность государства – обеспечить действенные механизмы для их беспрепятственной реализации. В полной мере это касается социальных прав граждан, в том числе права на доступную и качественную медицинскую помощь», – сказал Владимир Путин в обращении к участникам конференции руководителей прокуратур европейских государств 7 июля 2021 года в Санкт-Петербурге.

18–20 мая 2023 года в Самаре состоится очередной – XII съезд Ассоциации онкологов России, который должен стать ярким примером продуктивного взаимодействия онкологов, организаторов здравоохранения, страховых представителей 3-го уровня – экспертов качества онкологической помощи в системе ОМС по пути реализации Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» Национального проекта «Здравоохранение». Целью онкологической службы РФ является создание широкого доступа каждого пациента и врача к новейшим технологиям и протоколам лечения на основе максимальной консолидации усилий медицинского и страхового сообществ в борьбе с онкопатологией в системе ОМС. Проблемам повсеместного обязательного внедрения технологии оценки эффективности лекарственной химио- и иммунотерапии и контроля за реализацией права онкопациента на своевременную эффективную терапию с правильным выбором ее схемы и необходимым достижением запланированного результата в системе ОМС посвящена 2-я часть публикуемой статьи.

Ключевые слова:

Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», обязательное медицинское страхование, экспертиза качества медицинской помощи, дефекты качества онкологической помощи, страховой представитель, оценка эффективности лекарственной терапии, RECIST, IRECIST, неправильный выбор схемы химио- и иммунотерапии, недостижение запланированного результата, несвоевременная замена схемы терапии.

В первой части публикации был рассмотрен обзор системы контроля эффективности лекарственной химиотерапии (ХТ) – критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; версия RECIST 1.1). Для иммуноонкологических препаратов в 2013 г. появились обновленные критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию – Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (IRECIST). Обновление было связано с тем, что раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов классифицируется как прогрессирование заболевания. Однако клинический опыт показал, что полный и частичный ответы или стабилизация заболевания могут быть достигнуты после первоначального увеличения опухоли при применении иммуноонкологических препаратов.

А.С. Доможирова и соавт. (2021) представили для практического использования систему оценки эффективности иммунотерапии IRECIST – классификацию оценок ответов патологического процесса на иммунотерапию («Критерии оценки ответов опухолей на иммунотерапию: Методические рекомендации № 37 ДЗМ»), где критерии оценки IRECIST основаны на критериях оценки RECIST 1.1, но имеют префикс «i», что означает «иммунный»: iCR – полный ответ; iPR – частичный ответ; iUPD – неподтвержденное прогрессирование опухоли; iCPD – подтвержденное прогрессирование злокачественного новообразования (ЗНО); iSD – стабилизация опухоли; iBOR – лучший ответ во временной точке, зафиксированный с начала исследуемого лечения до окончания терапии. Авторы представили перевод англоязычной версии Руководства IRECIST по оценке критериев ответов при исследова-

ниях с использованием иммунотерапии, которое было опубликовано на сайте журнала The Lancet в 2017 г., дополненные собственными материалами.

Данное руководство и критерии IRECIST предлагают более тонкую оценку состояния патологического очага после проведенного иммунотерапевтического лечения, чем в традиционно используемой в онкологической практике классификации RECIST 1.1. Такой подход призван обеспечить более детализированную и гибкую оценку, учитывающую также состояние пациента и способную дать определяющие ответы в неясных ситуациях, подозрительных на прогрессирование: истинное ли это прогрессирование или нет. Благодаря этому в ряде случаев пациент получает шанс на продолжение лечения, что может определять и лучший прогноз всего заболевания.

Требования к параметрам сбора данных и выбору очагов

При компьютерной томографии (КТ): 1. Толщина среза менее 5 мм. 2. Использование внутривенного контрастного усиления (трехфазное для печени). 3. Поле обзора должно включать кожу.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ): 1. Рекомендуется выполнение аксиальных T1ВИ и T2ВИ, аксиальных T1ВИ после введения контрастного препарата. 2. Толщина среза менее 5 мм. 3. Выполнение контрольных исследований на одинаковых аппаратах.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ): КТ-часть ПЭТ/КТ обычно имеет низкое качество и не должна использоваться для оценки динамики очагов по сравнению с КТ диагностического качества. В случае если КТ-часть имеет высокое качество, выполнена с внутривенным контрастным

Для корреспонденции

Старченко Алексей Анатольевич

Советник генерального директора ООО «Капитал Медицинское Страхование», д.м.н., профессор, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе», эксперт качества медпомощи

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079
E-mail: oms@kapmed.ru

Устюгов Антон Владимирович

Советник генерального директора ООО «Капитал Медицинское страхование», к.м.н.

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079
E-mail: oms@kapmed.ru

Адрес: 115184, Москва, ул. Б. Татарская, д. 13, стр. 19

усилением, то допускается сравнение с осторожностью. Использование рентгенографии грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) не рекомендуется по причине слабой воспроизводимости методов.

Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей IRECIST:

Полный ответ – отсутствие всех целевых образований или все патологические лимфатические узлы должны уменьшиться до менее 10 мм по короткой оси в абсолютном значении.

Частичный ответ – уменьшение суммы наибольших размеров целевых очагов более чем на 30%; для сравнения берется результат первичного исследования.

Прогрессирование – увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20% по сравнению с временной точкой, имеющей наименьшую сумму наибольших размеров (надир); также сумма наибольших размеров должна демонстрировать абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм; появление новых очагов не является признаком прогрессирования; диаметры новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов; окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели.

Стабилизация – ничего из перечисленного.

Сравнительная оценка клинических ситуаций по RECIST 1.1 и IRECIST:

1 Определение измеримых и неизмеримых образований; количество и локализация целевых очагов.

Оценка RECIST 1.1: измеримые очаги диаметром более 10 мм (более 15 мм для лимфоузлов); максимум 5 очагов (по два на орган); все остальные очаги считаются нецелевыми (должны быть более 10 мм по короткой оси для лимфоузлов).

Оценка IRECIST: без изменений по сравнению с RECIST 1.1; однако новые очаги оцениваются в соответствии с RECIST 1.1, но регистрируются отдельно в отчетной форме пациента (не включаются в сумму очагов, относящихся к целевым, выявленным в исходном состоянии – baseline).

2 Полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание.

Оценка RECIST 1.1: после регистрации PD не может быть зафиксирован ответ в виде CR (полный ответ), PR (частичный ответ) или SD (стабилизация опухоли).

Оценка IRECIST: до iCR (полный ответ на иммунотерапию), iPR (частичный ответ на иммунотерапию) или iSD (стабилизация опухоли при иммунотерапии) может быть зафиксирован iUPD (неподтвержденное прогрессирование опухоли) один или несколько раз, но не iCPD (подтвержденное прогрессирование ЗНО).

3 Новые очаги.

Оценка RECIST 1.1: всегда свидетельствуют о прогрессировании; регистрируются, но не измеряются.

Оценка IRECIST: свидетельствуют о iUPD, при этом iCPD по новым очагам устанавливается только, если при следующей оценке появляются еще новые очаги или увеличивается размер ранее зафиксированных новых очагов (более 5 мм для новых целевых очагов или любое увеличение для новых нецелевых очагов); появление новых очагов, если ни одно из них ранее не было зарегистрировано, также может подтвердить iCPD.

4 Подтверждение прогрессирования.

Оценка RECIST 1.1: не требуется (за исключением неоднозначных изменений).

Оценка IRECIST: требуется.

Частота повторной оценки ответа ЗНО на иммунотерапию. В целом для IRECIST рекомендуется повторная оценка ответа каждые 6–12 недель в зависимости от частоты проведения лечения соответственно рекомендациям RECIST 1.1. В протоколе должно быть указано, какие анатомические области оцениваются в исходной точке и с последующим наблюдением и следует ли повторять сканирование костей при каждой оценке ответа или только для подтверждения iPR либо iCR, или при наличии клинических показаний. Для всех испытаний, особенно сравнительных, оценки ответов должны проводиться по календарному графику и не зависеть от задержек в терапии или необходимости более ранних подтверждающих сканирований, которые могут быть выполнены для подтверждения iUPD или при некоторых испытаниях для подтверждения полного или частичного ответа. Повторная оценка опухоли может быть проведена раньше – между 4 и 8 неделями после iUPD, чем первоначально планировалось, чтобы подтвердить iUPD (или чтобы подтвердить iCR или iPR через более чем 4 недели после сканирования, показавшего полный или частичный ответ). Если прогрессирование не подтверждено, то повторная оценка должна быть проведена в первоначально запланированные сроки (т.е. если сканирование должно было быть выполнено через 8, 16 и 24 недели, но было проведено через 12 недель, чтобы подтвердить ответ, то следующее сканирование должно быть сделано в 16 недель и 24 недели, как и планировалось). Если пациенты продолжают лечение по протоколу после iCPD, то оценки должны продолжаться в том же запланированном графике до тех пор, пока лечение по протоколу не будет прекращено. В идеале все результаты методов лучевой визуализации, выполненные

после прекращения протокольного лечения, должны по-прежнему регистрироваться в отчетной форме пациента до тех пор, пока не будут начаты последующие виды терапии так, как это позволяют протокол и информированное согласие пациента. Эти данные помогут дальнейшему усовершенствованию IRECIST.

Рекомендации по продолжению лечения после iUPD (неподтвержденное прогрессирующее опухоль). Существующая литература описывает псевдопрогрессию как ответ на лечение (в т.ч. отсроченный), которому предшествовало увеличение размеров очагов или появление новых очагов. Несмотря на то что это хорошо описано, отличить псевдопрогрессию от истинного прогрессирования, которое потенциально требует изменения типа лечения, может быть непросто. Раннее прекращение приема эффективного препарата нежелательно, однако продолжительное лечение неэффективным лекарственным препаратом, способствующее истинному прогрессированию заболевания, может отсрочить начало потенциально эффективной спасительной терапии. Результаты визуализации и рекомендации продолжить лечение, несмотря на iUPD, следует обсудить с пациентом до принятия решения о том, продолжать или нет терапию. В отчетных формах пациентов, которые имеют iUPD и не являются клинически стабильными, должно быть отмечено, что они клинически нестабильны. Это указание позволит рассчитать наилучший общий ответ и использовать дату iUPD в оценках выживаемости без прогрессирования заболевания. Если проверочное сканирование подтверждает iCPD, но исследователь или пациент считает, что продолжение лечения целесообразно, то необходимо продолжить проведение обследования методами лучевой диагностики и сбор данных, позволяющих дальнейшее выяснение динамики роста опухоли при применении иммуномодуляторов. По той же причине (если это возможно) даже пациентам, которые прекращают терапию в связи с iCPD, рекомендуется продолжать проводить оценку заболевания до тех пор, пока они не начнут другие системные или местные методы лечения.

А.Г. Толкушин и соавт. (2021) сообщили, что ниволумаб по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1) продолжает оставаться эффективным в долгосрочной перспективе в лечении метастатического уротелиального рака.

В.И. Тюрин (2021) указал на возможности предиктивных молекулярно-генетических маркеров в оценке эффективности терапии рака легкого.

Н.И. Мехтиева (2021) также указала, что в настоящее время диагностическое тестирование моле-

кулярно-генетических маркеров, ассоциированных с чувствительностью и эффективностью лекарственной терапии рака молочной железы (РМЖ), является перспективным разделом персонализированной медицины.

Н.А. Огнерубов и Т.С. Антипова (2021) представили клинический опыт применения комбинации иммунотерапии атезолизумабом и ХТ в 1-й линии метастатического мелкоклеточного рака легкого: применение метода ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является методом выбора для оценки эффективности иммунотерапии.

А.П. Оганесян (2020; 2021) в диссертационном исследовании «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей» указывает, что важным компонентом иммунотерапии является адекватная оценка эффективности лечения. В настоящее время существуют специализированные системы, позволяющие оценить эффективность лекарственной терапии в онкологии. Применяемые в настоящее время критерии RECIST 1.1 основаны на результатах исследований эффективности цитостатических препаратов. Автор сообщила, что изначально система RECIST разрабатывалась для универсальной оценки активности лечения, однако выявление особых видов ответа опухоли на применение иммунотерапии потребовало пересмотра подходов к оценке опухолевых очагов и созданию системы IRECIST ввиду установленного феномена «псевдопрогрессирования» – явления выраженного и стойкого ответа на иммунотерапию увеличением размера и/или количества очагов опухоли ввиду их насыщения иммунными элементами и возникновением воспаления в опухолевом очаге, что приводит к увеличению его размеров и лучшей визуализации, но сопровождается лучшей выживаемостью. Поэтому онкологи J.D. Wolchok и соавт. (2009) предложили не учитывать новый очаг как безусловный признак прогрессирования и обосновали необходимость новой оценки ответа на лечение. А.П. Оганесян выявлена прямая корреляция между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и эффективностью иммунотерапии.

При оценке эффективности иммунотерапии у пациентов с меланомой кожи, немелкоклеточным раком легкого, почечно-клеточным раком (ПКР) получены результаты:

- 1 по системе RECIST 1.1: 8,8% – полный регресс; 11,0% – частичный регресс; 69,9% – прогрессирование заболевания; 10,3% – стабилизация заболевания;
- 2 по системе IRECIST: 8,8% – полный регресс; 10,3% – частичный регресс; 53,7% – прогрессирование заболевания; 27,2% – стабилизация заболевания.

Общая выживаемость при констатации отсутствия прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1 (стабилизация заболевания, частичный и полный регресс опухоли) составила 54 месяца, тогда как при констатации прогрессирования ЗНО – 6 месяцев. Пятилетняя общая выживаемость составила 45% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям RECIST 1.1 и 11% в группе больных с наличием прогрессирования опухолевого процесса по системе RECIST 1.1.

Общая выживаемость при констатации отсутствия прогрессирования заболевания по критериям IRECIST (стабилизация заболевания, частичный и полный регресс опухоли) составила 35 месяцев, тогда как при констатации прогрессирования ЗНО – 5 месяцев. Пятилетняя общая выживаемость составила 36% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям IRECIST и 6% в группе больных с наличием прогрессирования опухолевого процесса по системе IRECIST.

Ожидается, что наличие прогрессирования заболевания было ассоциировано с большей вероятностью смерти и более низкими показателями общей выживаемости.

При оценке взаимосвязи токсичности 3–4-й степени тяжести иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии и ответа на лечение выявлено, что большая эффективность (достижение полного и частичного регресса) ассоциирована с более частыми показателями выраженной токсичности, т.е. иммуноопосредованными осложнениями 3–4-й степени тяжести. При оценке эффективности иммунотерапии по системе RECIST 1.1 частота встречаемости иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии 3–4-й степени тяжести наблюдалась в 83,3% случаев при прогрессировании заболевания и в 40,0% случаев при частичном регрессе. При проведении оценки эффективности по системе IRECIST выявлено, что частота развития иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии 3–4-й степени тяжести составила 83,3% при прогрессировании опухолевого процесса и 42,9% при частичном ответе.

К.А. Гаптулбарова и соавт. (2021) представили обзор литературы по проблеме эффективности иммунотерапии при разных ЗНО. Авторами обобщены данные 26 исследований влияния иммунотерапии на результаты лечения и исход ЗНО различных локализаций у 4 385 пациентов за период с 1995 по 2019 г., полу-

ченные за последние 25 лет. Независимо от локализации опухоли и применяемой иммунотерапии, частота пациентов с полной регрессией опухоли составила 7,4%, с частичной регрессией – 21,4%. В некоторых случаях обратной стороной такой эффективной терапии является риск возникновения опасных для жизни нежелательных явлений, в первую очередь гиперцитокинемии опухоли («цитокинового шторма»). Авторы приводят данные об эффективности оценки терапии:

- 1 метастатический колоректальный рак – полихимиотерапия:
 - фторурацил/лейковорин и низкая доза бевацизумаба (2003): полный ответ – 40%;
 - фторурацил/лейковорин и высокая доза бевацизумаба (2003): полный ответ – 24%;
 - болюсный фторурацил, лейковорин и бевацизумаб (2004): полный ответ – 3,7%; частичный ответ – 41%;
 - оксалиплатин, фторурацил, лейковорин и бевацизумаб (2007) – полный ответ – 1,7%; частичный ответ – 21%;
- 2 метастатическая меланома:
 - ниволумаб (2019): полный ответ – 1,9%; частичный ответ – 29,9%;
- 3 метастатический рак молочной железы трижды негативный:
 - ниволумаб (2017): полный ответ – 26%; частичный ответ – 26%;
 - пембролизумаб (2018): полный ответ – 3,6%; частичный ответ – 19%;
- 4 метастатический ПКР:
 - ниволумаб (3 мг/кг) и ипилимумаб (1 мг/кг) (2017): полный ответ – 11%; частичный ответ – 30%;
 - ниволумаб (1 мг/кг) и ипилимумаб (3 мг/кг) (2017): полный ответ – 0%; частичный ответ – 40%;
 - ниволумаб (2017): полный ответ – 0%; частичный ответ – 20%;
 - ниволумаб (2019): полный ответ – 3%; частичный ответ – 26,5%;
- 5 метастатический рак желудка:
 - лапатиниб (2007): полный ответ – 0%; частичный ответ – 11%;
 - панитумумаб, оксалиплатин/бевацизумаб (2009): полный ответ – 0%; частичный ответ – 46%;
 - оксалиплатин/бевацизумаб (2009): полный ответ – 0,5%; частичный ответ – 47%;
 - панитумумаб, иринотекан/бевацизумаб (2009): полный ответ – 0%; частичный ответ – 43%;
 - иринотекан/бевацизумаб (2009): полный ответ – 0%; частичный ответ – 40%;

- 6) немелкоклеточный рак легкого:
- ниволумаб (2016): полный ответ – 8%; частичный ответ – 15%;
 - ниволумаб (2019): полный ответ – 0%; частичный ответ – 17%;

А.В. Новик (2022) провел анализ оценки показателей эффективности противоопухолевого лечения больных меланомой, саркомами мягких тканей, раком почки и колоректальным раком, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ за 30-летний период. Эффективность противоопухолевой терапии определялась путем оценки частоты объективного ответа на лечение по системе RECIST 1.1: сумма полного и частичного ответов опухоли. Установлен показатель эффективности лечения больных меланомой кожи, получавших паллиативную терапию, – объективный ответ по системе оценки эффективности RECIST 1.1: монокимиотерапия – 3,7%; полихимиотерапия – 28,6%; препараты интерферонов – 8,3%; интерлейкин-2 – 8%; препараты иммунотерапии анти-PD1 (ниволумаб) – 33,3%; препараты иммунотерапии анти-CTLA4 (ипилимумаб) – 13,1%; препараты – ингибиторы BRAF – 43,6%; препараты – ингибиторы BRAF и препараты – ингибиторы MEK – 55,6%. Установлен показатель эффективности лечения больных с саркомами мягких тканей, получавших паллиативную терапию, – объективный ответ по системе оценки эффективности RECIST 1.1: монокимиотерапия – 0%; полихимиотерапия – 20%. Установлен показатель эффективности паллиативной терапии у больных раком почки – объективный ответ по системе оценки эффективности RECIST 1.1. Установлен показатель эффективности терапии у больных колоректальным раком – объективный ответ по системе оценки эффективности RECIST 1.1: ХТ – 7,4%; химиоиммунотерапия – 49,2%. Автор сделал следующие выводы и представил рекомендации: 1. Рекомендуется проводить оценку состояния иммунной системы в процессе проведения любой терапии для определения прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения. Использование иммунологических тестов первого уровня является минимально необходимым для оценки состояния иммунной системы и определения прогноза заболевания. Иммунологические тесты первого уровня (содержание лимфоцитов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток, Th, цитотоксических Т-лимфоцитов – ЦТЛ) являются интегральными показателями состояния иммунной системы, достаточными для определения иммуноло-

гических синдромов. 2. Оценка параметров иммунной системы, характеризующих иммунологический механизм действия применяемого препарата, необходима для прогнозирования эффективности лечения. Рекомендована комплексная оценка состояния иммунной системы в сочетании с клиническими факторами для прогнозирования дальнейшего эффекта терапии и принятия клинических решений о возобновлении, смене или прекращении терапии. 3. Иммунологические параметры, характеризующие состояние врожденной и адаптивной иммунной системы, в т.ч. Т-клеточного и В-клеточного звеньев, маркеры активации иммунных клеток, регуляторные субпопуляции (Treg, NKT), и соотношение клеток иммунной системы являются важными независимыми факторами прогноза эффективности терапии, общей выживаемости и времени до прогрессирования у больных с изученными злокачественными опухолями ($p < 0,05$) и несут дополнительную прогностическую информацию при использовании совместно с известными факторами прогноза (стадия, пол, возраст, проведенное и предшествующее лечение и его эффективность, молекулярно-генетические маркеры). 4. Прогностическая и предиктивная роль некоторых факторов, таких как общий уровень Т-лимфоцитов, Th, ЦТЛ, CD25+ и HLA-DR+ активированных лимфоцитов, NK и NKT, В-лимфоцитов и их соотношений и функциональной активности зависит от типа первичной опухоли (меланома, саркома мягких тканей, рак почки), характера (адьювантное или самостоятельное) и вида проводимого лечения ($p < 0,05$). 5. Изучение иммунологических показателей, ассоциированных с механизмом действия ипилимумаба, позволило выявить дополнительные маркеры эффективности лечения: уровень клеток памяти у больных меланомой являлся важным независимым фактором прогноза общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования ($p < 0,05$). 6. Ранняя оценка динамики изменений иммунологических параметров на фоне противоопухолевого лечения с учетом минимально определяемых различий является важным прогностическим (CD14+ моноциты, лейкоциты, эозинофилы, активированные лимфоциты, NKT, Treg, лимфоциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, ЦТЛ, иммунорегуляторный индекс, NLR) и предиктивным (NK, ЦТЛ, В-лимфоциты) фактором у больных меланомой и саркомами мягких тканей ($p < 0,05$). 7. Совместное использование клинических и иммунологических факторов позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания в течение 3 месяцев.

А.В. Новик и соавт. (2022) представили модель прогнозирования прогрессирования солидной опухоли на фоне лекарственной терапии с применением методов искусственного интеллекта, в т.ч. основанную на данных систем оценки эффективности терапии.

А.Б. Виллерт (2022) разработала математическую модель прогнозирования эффективности неоадьювантной ХТ диссеминированного рака яичников по вероятности наступления объективного ответа (хороший, включающий частичный или полный регресс, и плохой, включающий стабилизацию или прогрессирование) согласно критериям RECIST 1.1.

П.И. Крживицкий (2022) исследовал клиническую роль метода совмещенной однофотонно-эмиссионной томографии и КТ (ОФЭКТ-КТ) в оценке распространенности опухолевого процесса у больных с ЗНО различных локализаций. Автор указал, что методы лучевой и радионуклидной диагностики являются неотъемлемой частью эффективного лечения больных с ЗНО различных локализаций, при этом достигнутые успехи во многом обусловлены возможностью оценки степени распространенности опухоли. По его мнению, не вызывает сомнения, что активное клиническое использование неинвазивных стандартных методов лучевой (УЗИ, КТ, МРТ) и радионуклидной диагностики (ОФЭКТ и ПЭТ) привело к существенному повышению точности стадирования рака у большинства пациентов и эффективности его лечения.

Я.А. Жуликов и соавт. (2022) считают, что радиологическая оценка эффективности терапии по критериям RECIST 1.1 должна проводиться каждые 6–8 недель лечения – каждые 2–3 цикла терапии.

Е.В. Бородавина и соавт. (2022) указывают: ответ на лечение необходимо оценивать по критериям RECIST 1.1. Объективным ответом считают полный или частичный ответ, достижением контроля над опухолевым процессом – стабилизацию заболевания в течение 2 месяцев и более. Критериями стабилизации заболевания являются отсутствие изменения целевых очагов по данным инструментальных методов обследования и увеличение уровня онкомаркеров.

На необходимость и обязательность оценки эффекта ХТ в соответствии с системой RECIST 1.1 указывают А.А. Грицкевич и соавт. (2022), М.Н. Хагажеева и соавт. (2022), О.Ю. Стукалова и соавт. (2022), Е.В. Бородавина и соавт. (2022), Л.Г. Серова и соавт. (2022), К.С. Гречухина и соавт. (2022).

С.П. Морозов и соавт. (2021) составили правила описания результатов лучевых исследований. Протокол описания лучевого исследования – это

медицинский и юридический документ, представляющий собой основное средство коммуникации между специалистом лучевой диагностики, врачами других специальностей и пациентом. Цель протокола – сформировать у читающего корректный «образ» выявленных изменений, логически обосновать предполагаемый диагноз или ответить на конкретную клиническую задачу, обосновать следующий шаг диагностического процесса. Авторы выделяют общие требования к тексту протокола: изложение должно быть синтаксически и семантически грамотным; формулировки должны быть однозначными, не предполагающими неверного восприятия информации читающим; рекомендуется группировать смысловые части текста в разные абзацы; изложение должно подвергаться стандартной схеме или плану, логически следующим из вида исследования, клинической задачи и выявленных изменений (например, при КТ органов грудной клетки последовательно описываются наличие очаговых и инфильтративных изменений и их локализация, состояние легочного рисунка, корней легких, легочного синуса, органов средостения, положение диафрагмы); необходимо зрительное разделение абзацев (красная строка, пустая строка и т.п.), конкретный выбор методов форматирования текста определяется возможностями программного обеспечения, в котором он формируется; используемая терминология должна быть стандартной и общепринятой, необходимо применять термины, соответствующие зоне обследования и выявляемой патологии; аббревиатуры допустимо применять либо из числа широко употребляемых, либо предварительно давая их полную расшифровку. Составлены требования к содержанию элементов протокола:

- 1 описание должно: содержать информацию об органах, системах или процессах, которые соответствуют поставленному клиническому вопросу вне зависимости от наличия патологических изменений; быть логичным и последовательным: для клинически значимых находок содержать информацию о наличии/отсутствии осложнений; содержать отметки о нарушениях методики исследования и/или несоответствии качества полученных изображений принятым стандартам с указанием причин таковых;
- 2 заключение должно содержать: ответ на поставленный клинический вопрос (даже если целевая находка не обнаружена); список выявленных патологий и отклонений, приведенных к принятым диагностическим формулировкам или син-

дромальным формам; указанный список должен быть ранжированным по степени клинической значимости – от максимальной к минимальной;

3 заключение может содержать: рекомендуемые дальнейшие исследования или направления к врачам-специалистам (такие рекомендации необходимо делать только в соответствии с принятыми классификациями, утвержденными нормативными документами по маршрутизации пациентов, или в случаях, когда дообследование может существенно повлиять на тактику ведения пациента; при рекомендации дополнительных исследований можно использовать фразу «если это клинически необходимо», что дает лечащему врачу большую свободу в принятии окончательного решения); предварительный или дифференциальный диагноз (для дифференциального диагноза следует указывать не более четырех нозологий в порядке убывания вероятности; если это затруднительно, то дальнейший диагностический поиск следует проводить с помощью рекомендаций);

4 описание патологических изменений должно содержать: локализацию; количество; форму; точные размеры (для измеряемых образований); интенсивность или плотность (в зависимости от метода исследования); структуру (однородность или иные ее особенности); контуры; характер накопления контрастного вещества; взаимосвязь с окружающими структурами, тканями; перифокальные изменения; любые наблюдаемые осложнения; дополнительные патологические находки, не связанные с указанными выше.

На сайте www.pet-net.ru/images/obrazec.pdf приводится образец заключения сравнения ряда исследований по RECIST 1.1.

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России (далее – КР АОР) по конкретным ЗНО имеется отсылочная норма на необходимость соблюдения требований «Практических рекомендаций по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2020, 2021) при осуществлении лекарственной терапии ЗНО: «Рекомендуется у пациентов с раком молочной железы проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной

терапии» Российского общества клинической онкологии (Трякин А.А. и др. *Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2020 (том 10)*»).

С учетом данной отсылочной нормы АОР в клинических рекомендациях нами **разработан и представлен перечень дефектов онкопомощи – создание риска прогрессирования ЗНО отказом от выполнения или несвоевременным и/или неполным выполнением требований по оценке эффективности лекарственного лечения ЗНО, риск прогрессирования которого возникает ввиду неэффективной лекарственной терапии в отсутствие контроля ее эффективности, в соответствии с требованиями «Практических рекомендаций по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии».**

Формулировка дефектов: не выполнены в полном объеме требования п. «2.5. Оценка эффективности лечения» «Практических рекомендаций по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» (RUSSCO, 2021): «Плановая оценка эффективности ХТ выполняется каждые 6–12 недель (в зависимости от вида опухоли и задач терапии), эндокринной и иммунотерапии – каждые 8–16 недель, внеплановая оценка проводится по показаниям, в частности при подозрении на прогрессирование болезни. 2.5.1. Критерии RECIST 1.1. Основу оценки составляет определение размера опухоли с помощью методов лучевой диагностики (рентгенографии, КТ, МРТ)».

1 **Отсутствует первичное исследование (КТ, МРТ):**

- **поиск измеряемых очагов** (очаги, выявляемые и составляющие по наибольшему диаметру: более 10 мм при спиральной КТ при реконструкции срезов толщиной в 5 мм; более 20 мм при шаговой КТ с толщиной среза 10 мм; лимфатические узлы более 15 мм в измерении, перпендикулярном максимальному диаметру (т.е. по короткой оси);
- **выбор целевых образований** (наиболее четко визуализируемый и оптимальный для измерения очаг, сохраняется на протяжении всех повторных исследований, максимально до 2 очагов на орган, в сумме – до 5 очагов; очаги, отражающие пораженный орган);
- **выбор нецелевых образований** (3–4-й и т.д. очаги в органе или 6–7-й и т.д. очаги метастазов; неизмеряемые очаги: мелкие очаги (<10 мм), лептоменингеальные метастазы, плеврит, асцит, перикардит, кисты, лимфогенный канце-

роматоз кожи или легких, метастазы в костях, воспалительные изменения молочных желез, очаги с кистозной и некротической трансформацией, увеличение размеров органов (гепатоспленомегалия), перитонеальные импланты);

- **результаты измерения целевых образований;**
- **отсутствует оценка первичного исследования (КТ, МРТ или ПЭТ/КТ): определение суммарной опухолевой массы.**

2 Отсутствует контрольное исследование и/или его оценка, которая включает в себя: измерение целевых образований; оценку нецелевых образований и поиск новых очагов; расчет ответа опухоли в зависимости от временной точки.

3 Несвоевременно позднее контрольное исследование и/или его оценка за пределами необходимого интервала (ХТ и таргетной терапии – каждые 6–12 недель (в зависимости от вида опухоли и задач терапии); эндокринной и иммунотерапии – каждые 8–16 недель).

4 **Отсутствует формулировка оценки ответа опухоли на лечение:**

- *частичный ответ – уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на более чем 30%;*
- *полный ответ – исчезновение всех (таргетных и нетаргетных) очагов; любой из ранее увеличенных лимфатических узлов должен иметь размер менее 10 мм по короткой оси;*
- *прогрессирование заболевания – увеличение на более чем 20% суммы диаметров таргетных очагов; появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нетаргетных очагов;*
- *стабилизация заболевания – признаки, не соответствующие критериям полного или частичного ответа, а также прогрессирования заболевания».*

5 **Отказ от выполнения требований клинических рекомендаций АОР:**

5.0. Отказ от выполнения требования п. 3.6 КР АОР «Рак молочной железы»: «3.6. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта. Инструментальное обследование при ХТ проводится каждые 2–4 курса».

5.1. Несвоевременно позднее контрольное исследование и/или его оценка за пределами необходимого интервала, указанного в п. 3.6 КР АОР «Рак молочной железы»: «3.6. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта. Инструментальное обследование при ХТ проводится каждые 2–4 курса»

5.2. Отсутствие результата оценки эффективности ХТ в соответствии с п. 3.6 КР АОР «Рак молочной же-

лезы»: «3.6. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта. Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

- *объективный эффект: существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; является показанием для продолжения проводимой терапии в отсутствие серьезной токсичности;*
- *стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; при удовлетворительном общем состоянии и хорошей переносимости лечение может быть продолжено;*
- *прогрессирование заболевания является показанием к смене лечения».*

5.3. Отсутствие анализа наличия или отсутствия признаков прогрессирования РМЖ, указанных в п. 3.6 КР АОР «Рак молочной железы»: «3.6. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта. При подозрении на прогрессирование болезни по данным осмотра необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.

Признаками прогрессирования являются:

- *появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом (например, боли или одышки);*
- *существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов, выявляемых при осмотре;*
- *ухудшение общего состояния (дифференцировать с токсичностью лечения);*
- *немотивированная потеря веса (дифференцировать с токсичностью лечения);*
- *повышение щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения);*
- *гиперкальциемия».*

5.4. Отказ от выполнения требования п. 3.4 КР АОР «Рак молочной железы»: «3.4. Рецидивный и метастатический рак молочной железы. Рекомендуется во время проведения лекарственной терапии перед каждым циклом оценивать симптомы болезни и общее состояния пациента, каждые 2–4 цикла проводить объективную оценку эффективности проводимой ХТ при помощи КТ».

5.5. Отказ от выполнения и/или несвоевременное выполнение требования п. 3 КР АОР «Злокачественное новообразование бронхов и легко-

- го»:** «3. Лечение. 3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания. Рекомендуется 4 курса ХТ при контроле роста опухоли (стабилизации, полном или частичном регрессе). Рекомендуется для контроля эффективности лечения проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, рентгенография, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия костей скелета) до начала лечения, после каждого 2 курсов ХТ в сроки около 2 недель от 1-го дня четного курса и далее 1 раз в 6–12 недель с учетом клинических показаний. Представляется целесообразным применять тот же метод оценки, что и до начала лечения».
- 5.6. Отказ от выполнения и/или несвоевременное выполнение требования п. 3.1.3.4 КР АОР «**Злокачественное новообразование бронхов и легкого**»:
- «3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания. 3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия: EGFR+, ALK/ROS1+, BRAF+. **Рекомендуется регулярный контроль эффективности лечения пациентов с применением молекулярно-направленной терапии – 1 раз в 2–3 месяца или по клиническим показаниям (чаще) (Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб, Осимертиниб, Рамуцирумаб, Бевацизумаб, Кризотиниб, Церитиниб, Алектиниб, Дабрафениб и Траретиниб)**».
- 5.7. Отказ от выполнения и/или несвоевременное выполнение п. 22 Критериев оценки качества медицинской помощи КР АОР «**Рак желудка**»:
- «22. Выполнена оценка эффективности лекарственной терапии каждые 6–8 недель в процессе лечения».
- 5.8. Отказ от выполнения и/или несвоевременное выполнение п. 12 Критериев оценки качества медицинской помощи КР АОР «**Рак паренхимы почки**»:
- «12 Проведена оценка эффективности проводимой лекарственной терапии каждые 2–3 месяца от начала лечения».
- 5.8.1. Отсутствие результата оценки эффективности ХТ в соответствии с Приложением «Г4. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение RECIST 1.1»:
- **полный ответ:** отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов 10 мм и более по короткой оси;
 - **частичный ответ:** уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на 30% и более;
 - **прогрессирование:** увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на 20% и более с абсолютным приростом 5 мм и более, появление новых очагов;
 - **стабилизация:** ничего из перечисленного».
- 5.8.2. Отказ от выполнения и/или несвоевременное выполнение п. 5.2 КР АОР «**Рак паренхимы почки**»:
- «5.2. Наблюдение при рецидиве или неоперабельном ПКР. Цели наблюдения за пациентами с рецидивом ПКР или неоперабельной опухолью, получающими системную противоопухолевую терапию, заключаются в оценке эффекта лечения, выявлении прогрессирования, своевременной диагностике нежелательных явлений, развившихся во время терапии. Рекомендуется в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания график и объем обследования пациентов при рецидиве или неоперабельном ПКР определять с учетом соматического статуса пациента, распространенности опухолевого процесса, ожидаемых сроков развития эффекта/прогрессирования, а также ожидаемых сроков развития и видов прогнозируемой токсичности. Обследование пациента включает:
- определение уровня тиреотропного гормона в крови до начала терапии TKI и ингибиторами PD-1, далее при отсутствии лабораторных и клинических отклонений, требующих более пристального контроля, – после каждого 3–6 циклов лечения;
 - радиологическое исследование органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза до начала и в процессе лекарственной терапии. Методы выбора для визуализации данных областей – КТ или МРТ с контрастированием. Частота контрольных исследований – каждые 6–16 недель – определяется лечащим врачом индивидуально».
- 6 Отказ от использования данных клинических рекомендаций о наиболее эффективных схемах лекарственного лечения конкретного ЗНО на основе доказательных исследований:
- 6.1. Отказ от выполнения требований КР АОР «**Рак молочной железы**»:
- «3.2.4. Лекарственная терапия (адъювантная/неоадъювантная). 3.2.4.1. Общие принципы. При проведении адъювантной лекарственной терапии соблюдать следующие принципы: при назначении паклитаксела предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте РМЖ. 3.2.4.2. ХТ HER2-отрицательного рецидивного и метастатического РМЖ. Таблица 10. Режимы ХТ, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ: предпочтительно еженедельное введение паклитаксела – назначение паклитаксела не в режиме еженедельного введения».
- 6.2. Отказ от выполнения требований КР АОР «**Рак молочной железы**»:
- «3.4.2.3. Лекарственная терапия HER2-положительного рецидивного и метастатического рака молочной железы. Рекомендуется с целью

проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам HER2-положительным РМЖ в качестве первой линии терапии предпочтительней использовать комбинацию пертузумаб** + трастузумаб** + таксаны. Таблица 11. Режимы лекарственной терапии HER2-положительного рецидивного и метастатического РМЖ. **Предпочтительные режимы 1-й линии:**

- Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно (в/в) в 1-й день 1 раз в 3 недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + #доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 6 курсов или паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до 18 введений или паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели 6 курсов); после завершения 6 курсов лечения – продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели и пертузумабом 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности; при гормонопозитивном РМЖ по окончании 6 курсов ХТ к таргетной терапии может быть добавлена гормонотерапия.
- Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
- Лапатиниб 1 250 мг/сут внутрь ежедневно + капецитабин 2 000 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – лапатиниб 1 000 мг/сут внутрь ежедневно + трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности».

- 6.3. Отказ от выполнения требований КР АОР «Рак молочной железы»: «3.2.4. Лекарственная терапия (адъювантная/неоадъювантная). 3.2.4.1. Общие принципы. Рекомендуется для назначения оптимальной адъювантной лекарственной терапии учитывать прогноз заболевания, ожидаемую пользу и возможные побочные эффекты адъювантной лекарственной терапии, сопутствующую патологию, **а также предпочтения пациента.** Рекомендуется во время проведения лекарственной терапии перед каждым циклом оценивать симптомы болезни и общее состояния пациента, каждые 2–4 цикла проводить объективную оценку эффективности проводимой ХТ при помощи КТ».
- 6.4. Отказ от выполнения Критерия оценки качества оказания медицинской помощи № 17 КР АОР «Рак молоч-

ной железы»: «17. Проведена оценка эффекта каждые 2–4 курсов ХТ у пациентов с метастатическим РМЖ».

- 6.5. Отказ от выполнения требований КР АОР «Злокачественное новообразование бронхов и легкого»: «3.1.3.1. ХТ 1-й линии: если ХТ непереносима, или комбинация этих препаратов с препаратами платины (предпочтительно с карбоплатином). 3.1.3.3. Лекарственная терапия 2-й линии. В лечении пациентов с аденокарциномой с прогрессированием в течение 6 месяцев от начала ХТ 1-й линии рекомендуется назначение предпочтительно доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом в следующем режиме: доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + нинтеданиб по 200 мг 2 раза в сутки во 2–21-й дни; цикл – 21 день. 3.1.5. Лекарственная противоопухолевое лечение. Адъювантная терапия. Адъювантная ХТ проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адъювантной ХТ необходимо оценить стадию заболевания, прогноз, ожидаемую пользу, наличие сопутствующих заболеваний, возможные осложнения и их влияние на качество жизни, **а также учесть предпочтения пациента.**
- 6.6. Отказ от выполнения требований КР АОР «Рак желудка»: «3.3.4. Лекарственная терапия 2-й и последующих линий. Добавление к еженедельному паклитакселу рамуцирумаба (анти-VEGFR-2-анти-тело) достоверно улучшает объективный эффект, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с одним паклитакселом. Рамуцирумаб в монотерапии также продемонстрировал достоверное улучшение общей выживаемости по сравнению с оптимальной симптоматической терапией, однако предпочтительнее его назначение в комбинации с паклитакселом, если же ранее у пациента отмечалось прогрессирование болезни на таксанах – то с иринотеканом или режимом FOLFIRI».
- 6.7. Отказ от выполнения требований КР АОР «Рак прямой кишки»: «3.1. Предоперационное лечение. В период интервала до хирургического лечения предпочтительно проведение консолидирующей ХТ по схеме FOLFOX (не более 9 курсов) или XELOX (не более 6 курсов) (капецитабин 2 000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день в/в капельно, каждые 3 недели). 3.7. Паллиативная ХТ. При сочетании мутации в гене BRAF и MSI-H предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу или ниволумабу в монорежиме».

6.8. Отказ от выполнения требований КР АОР «Рак па- ренхимы почки» (ПКР): «3.4.2.3.2. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с мест- но-распространенным неоперабельным и диссемини- рованным ПКР. В 1-й линии терапии с ПКР группы хорошего прогноза IMDC рекомендуется предпоч- тительное назначение комбинации пембролизумаба с #акситинибом (пембролизумаб в дозе 200 мг в/в ка- пельно 1 раз в 3 недели в комбинации с акситинибом 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно) или моно- терапии пазопанибом, или монотерапии сунитини- бом. В 1-й линии терапии ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC рекомендуется предпочти- тельное назначение комбинации ниволумаба с ипи- лимумабом или комбинации пембролизумаба с акси- тинибом (пембролизумаб в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 недели, 56 акситиниб 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно). В терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или с антителами к VEGF, рекомендуется предпочтительное назна- чение монотерапии ниволумабом или монотерапии кабозантинибом. В терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, резистентных к цитокиновой терапии, рекомендуется предпочтительное назна- чение монотерапии акситинибом или монотерапии пазопанибом. Таблица П4. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с ПКР.

Режимы предпочтения:

1. Предшествующего лечения не было:
 - хороший прогноз: Пембролизумаб + акситиниб; Пазопаниб; Сунитиниб;
 - промежуточный прогноз: Ниволумаб + ипили- мумаб; Пембролизумаб + акситиниб;
 - плохой прогноз: Ниволумаб + ипилимумаб; Пембролизумаб + акситиниб.
 2. Антиангиогенная терапия: Ниволумаб; Кабо- зантиниб.
 3. Иммунотерапия цитокинами: Акситиниб; Па- зопаниб».
- 6.9. Отказ от выполнения требований КР АОР «Рак под- желудочной железы»: «3.1. Режимы предоперацион- ной ХТ представлены в таблице 4. Предпочтительны- ми режимами (при отсутствии противопоказаний) являются FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и паклитаксела + альбумина. При наличии у паци- ентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптималь- ным является применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с соединениями плат- ины. 3.2 Консервативное лечение. Предпочтитель-

ными режимами предоперационной терапии (при от- сутствии противопоказаний) являются FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и паклитаксела + аль- бумина. При наличии у пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцита- бина с соединениями платины. При выборе режима ХТ следует учитывать следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний. Наиболее предпочтительным режимом адъювантной ХТ является режим mFOLFIRINOX, при противопоказаниях к его применению – комбина- ция GEMCAP, а при невозможности ее применения – монотерапия гемцитабином или фторурацилом/ка- пецитабином. У пациентов, которым невозможно проведение адъювантной ХТ mFOLFIRINOX, предпоч- тительным режимом является GEMCAP».

При выявлении указанных выше дефектов экс- перт качества онкопомощи должен констатировать ненадлежащее качество оказанной онкологической помощи по критериям пункта 21 статьи 2 Закона РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и части 6 статьи 40 Закона РФ № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в РФ»:

- несвоевременная оценка эффективности лекар- ственной терапии (до начала терапии и в установ- ленные сроки в период терапии), создающая риск прогрессирования ЗНО ввиду неэффективной ле- карственной терапии в отсутствие контроля ее эф- фективности и своевременной замены неэффек- тивной терапии, а также несвоевременная замена неэффективной терапии;
- отсутствие или неправильный выбор методов оценки эффективности лекарственной терапии (до начала терапии и в установленные сроки в пе- риод терапии), создающие риск прогрессирова- ния ЗНО ввиду неэффективной лекарственной терапии в отсутствие контроля ее эффективности и своевременной замены неэффективной тера- пии;
- недостижение степени запланированного резуль- тата – прогрессирование ЗНО ввиду неэффектив- ной лекарственной терапии в отсутствие контроля ее эффективности и своевременной ее замены.

Список использованной литературы имеется в ре- дакции и может быть запрошен у авторов.