

УДК 614.2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЫБОР ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ СХЕМ ХИМИО- И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ: КЛЮЧЕВЫЕ ТРЕНДЫ ЗАЩИТЫ ЗАКОННЫХ ПРАВ И ИНТЕРЕСОВ ОНКОПАЦИЕНТОВ ПРИ ИСПОЛНЕНИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «БОРЬБА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

Н.И. Гришина, А.А. Старченко



Гришина Н.И.



Старченко А.А.

ООО «Капитал Медицинское Страхование»

Реферат

Исполнение Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» требует постоянного совершенствования контрольно-экспертных мероприятий за соблюдением прав и законных интересов онкопациентов в условиях увеличения финансового обеспечения системы ОМС. Если в первом полугодии 2019 года акцент контрольно-экспертных мер был направлен на оценку уже многолетней сложившейся практики применения традиционных схем химио- и таргетной терапии, к которым относится контроль исполнения права пациента на надлежащее качество и своевременность дозо-интервальных взаимоотношений в процессе химиотерапии, на полнообъемную сопроводительную и поддерживающую терапию надлежащего качества, выявление и лечение сопутствующих заболеваний, то во второй половине 2019 года, а также в задачах исполнения Федерального проекта в 2020 году на первый план выступает контроль исполнения права пациента на самую современную и высокоэффективную химио- и таргетную терапию с потребительной ценностью в обеспечении максимально возможной продолжительности жизни при максимально возможном ее качестве.

Ключевые слова:

Борьба с онкологическими заболеваниями, защита прав пациентов в системе ОМС, доступность онкологической помощи, экспертиза качества медицинской помощи, таргетная терапия, молекулярно-генетические исследования в онкологии в системе ОМС.

Для корреспонденции

Гришина Надежда Ивановна

Генеральный директор ООО «Капитал Медицинское Страхование»

Тел.: 8 (495)287-81-27

E-mail: oms@kapmed.ru

Старченко Алексей Анатольевич

Советник генерального директора ООО «Капитал Медицинское Страхование», доктор медицинских наук, профессор, член Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе»

Тел.: 8 (495)287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

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

Отчетные статистические данные исполнения программы обязательного медицинского страхования (ОМС) по онкологии в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» показывают, что при оказании химиотерапевтической помощи в условиях круглосуточного стационара в основном используются схемы химиотерапии, относящиеся к 1-3 уровню КСГ (62%), тогда как схемы, оплачиваемые 7-10 уровнями КСГ, встречаются в 14% страховых случаев; при оказании химиотерапевтической помощи в условиях круглосуточного стационара схемы химиотерапии, относящиеся к 7-10 уровню КСГ, используются в 11% страховых случаев. Принципы выбора схем химиотерапии и таргетной терапии, показания и противопоказания к их назначению изложены в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России (АОР).

Федеральным законом от 25.12.2018 года № 489-ФЗ внесены изменения в Закон РФ № 323-ФЗ, касающиеся конкретизации сложившейся практики правоприменения института клинических рекомендаций в сфере здравоохранения и системе ОМС. Указанным Законом РФ № 489-ФЗ клинические рекомендации приобрели полноценное определение, требования к составу и содержанию, а также процедуру вступления в юридическую силу. Частью 4 статьи 3 Закона РФ № 489-ФЗ установлено, что клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, утвержденные медицинскими профессиональными некоммерческими организациями до дня вступления в силу настоящего Федерального закона, применяются до их пересмотра и утверждения не позднее 31 декабря 2021 года. Таким образом, клинические рекомендации 2014-2018 годов действуют в настоящее время до их пересмотра по новым правилам с одобрением специальным научно-практическим советом Минздрава России.

Клинические рекомендации включают в себя практическое переложение результатов самых современных научных исследований. Так, Ф.В. Моисеенко (2015) в докторской диссертации предложил основные принципы оптимизации лекарственной терапии на основании молекулярных признаков гетерогенности злокачественных опухолей:

1. Выбор лекарственной терапии у больных солидными опухолями должен основываться на молекулярно-генетических предиктивных (позитивных и негативных) маркерах, что позволяет избежать

стандартного эмпирического подхода и на основе индивидуализации достоверно повысить эффективность лечения.

2. У больных распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого обязательно проведение молекулярного анализа с целью выявления мутации EGFR. В случае наличия одной из активирующих мутаций целесообразно использовать монотерапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб), при отсутствии - стандартную химиотерапию. Использование наиболее частых мутаций EGFR в качестве фактора геномной стратификации для терапии гефитинибом позволяет увеличить время до прогрессирования опухоли (медиана 15,8 мес.) и общую выживаемость (медиана 20,0 мес.) относительно исторического контроля в виде цитостатической терапии (4-8 мес. и 12 мес. соответственно).

3. Определение наследственных молекулярных нарушений, в частности BRCA1, должно входить в стандарты обследования больных раком яичников и раком молочной железы без экспрессии рецепторов эстрогенов и/или прогестерона и HER2.

4. Больные раком молочной железы, ассоциированным с наследственными мутациями BRCA1, характеризуются высокой чувствительностью к алкилирующему действию производных платины. По этой причине монотерапия цисплатином может проводиться этим больным в неоадьювантном режиме.

5. При диссеминированном раке яичников у носителей наследственных мутаций BRCA1 после прогрессирования на фоне стандартных методов лечения с включением таксанов и препаратов платины целесообразно использование с паллиативной целью монотерапии митомицином С. Применение геномной стратификации на основании мутационного статуса BRCA1 позволяет повысить частоту полных патоморфологических регрессов у больных раком молочной железы при использовании цисплатина (60%), а также достичь более длительного контроля за заболеванием у больных раком яичников при применении митомицина С (частота контроля за заболеванием 75%, медиана времени до прогрессирования - 5,5 мес.).

6. Опухоли толстой кишки с «диким типом» RAS/RAF составляют 45%, что является значимой частью больных с этой нозологией. Применение монотерапии цетуксимабом у больных с индолентной формой рака толстой кишки и отсутствием мутаций

RAS/RAF позволяет сохранить качество жизни и отсрочить начало потенциально токсичной стандартной химиотерапии.

В современных Клинических рекомендациях 2018 года АОР «Меланома», «Рак легкого», «Рак ободочной кишки», «Рак прямой кишки» имеется раздел «Иная диагностика», в который включено выполнение молекулярно-генетических исследований наличия мутаций генов BRAF, c-Kit, EGFR, RAS, KRAS, NRAS, транслокации ALK, ROS1, которое предоставляет пациентам метастатическими/местнораспространенными формами указанных злокачественных новообразований (ЗНО) право на бесплатный доступ как к этим молекулярно-генетическим исследованиям, так и на основании их результатов, к самой таргетной терапии, включенной в оплату в системе ОМС и направленной на снижение темпов опухолевой прогрессии, улучшение качества и продолжения жизни.

Невыполнение в необходимых нижеперечисленных случаях в соответствии с клиническими рекомендациями молекулярно-генетических исследований мутаций генов, результаты которых являются показанием для назначения таргетной терапии, следует расценивать как дефект онкопомощи – невыполнение необходимых диагностических исследований, создающее риск прогрессирования ЗНО.

1. Клиническими рекомендациями АОР «Меланома» (2018) предписано выполнение: «2.6. Иная диагностика.

При меланоме кожи и метастазах меланомы без выявленного первичного очага рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли (или ранее удаленных л/у или первичной опухоли [если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений]) на мутацию в гене BRAF (15 экзон), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ib).

При отсутствии мутации в гене BRAF рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене c-Kit (экзоны 8,9,11,13,15,18), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического

процесса. (Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIa).

При меланоме слизистых оболочек рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене c-Kit (экзоны 8,9,11,13,15,18), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. При отсутствии мутации в гене c-Kit рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене BRAF (15 экзон). (Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIa).

При отсутствии мутации в гене BRAF по анализу биоптата опухоли на мутацию в гене c-Kit (экзоны 8,9,11,13,15,18) осуществляется право пациента на таргетную терапию низкомолекулярными ингибиторами синтеза мутированного белка BRAF: вемурафениб, кобиметиниб, дабрафениб, траметиниб в рамках дневного стационара с оплатой по 10 уровню КСГ с коэффициентом затратоемкости – 38,1.

2. Клиническими рекомендациями АОР «Рак легкого» (2018) предписано выполнение: «2.5 Иная диагностика.

Рекомендуется уточнение морфологической формы рака легкого – аденокарцинома/плоскоклеточный, в том числе с использованием иммуногистохимического исследования.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) и транслокации ALK, ROS1. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых больных. (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia).

Обнаружение транслокации ROS1 при немелкоклеточном раке легкого принципиально для осуществления права пациента на проведения терапии таргетным препаратом кризотиниб – зарегистрированным ингибитором тирозинкиназы ROS1 в дневном стационаре с оплатой по 9 уровню КСГ с коэффициентом затратоемкости – 20,01.

Выявление мутации гена BRAF V600 дает право пациенту на таргетную терапию дабрафенибом и траметинибом в дневном стационаре с оплатой по 10 уровню КСГ с коэффициентом затратоемкости – 38,1.

Анализ на выявление мутации T790M в гене EGFR показан всем пациентам с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с признаками прогрессирования заболевания на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR: гефитиниб, афатиниб, эрлотиниб с целью прекращения неэффективной терапии при выявлении этой мутации, определяющей резистентность к препаратам, доступным в дневном стационаре: афатиниб с оплатой по 7 уровню КСГ с коэффициентом затратноности – 9,46; гефитиниб и эрлотиниб по 6 уровню КСГ с коэффициентом затратноности – 7,1.

Наличие мутации T790M в гене EGFR позволяет выделить группу пациентов с раком легкого с наибольшей вероятностью выраженного ответа на терапию препаратом осимертиниб в дневном стационаре с оплатой по 9 уровню КСГ с коэффициентом затратноности – 20,01.

С.А. Тюляндин (2019) в статье «ASCO 2019: рак легкого» сообщил, что в лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR и транслокацией ALK достигнут существенный прогресс при использовании второго-третьего поколения ингибиторов тирозинкиназы, комбинаций тирозинкиназных ингибиторов с ингибиторами ангиогенеза или химиотерапией для больных: медиана общей выживаемости вплотную приблизилась к 5 годам. У больных с отсутствием активирующих мутаций основным методом лечения стала иммунотерапия или комбинация иммунотерапии и химиотерапии: продемонстрирована способность иммунотерапии индуцировать длительные ремиссии (5 лет и более) или даже выздоровление у каждого четвертого больного. Показано увеличение периода выживаемости без прогрессирования при применении таргетов: осимертиниба, сочетания эрлотиниба и бевацизумаба, сочетания эрлотиниба и рамицирумаба, сочетания гефитиниба с карбоплатином и пеметрекседом. Назначение эрлотиниба в течение 2 лет после выполнения оперативного вмешательства у больных с наличием активирующей мутации гена EGFR позволяет достигнуть высокой безрецидивной и общей выживаемости без серьезной токсичности от проводимой терапии. Больные распространенным немелкоклеточным раком легкого, получавшие таргет ниволумаб в качестве последующих линий терапии, достигли большей продолжительности ответа по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию доцетак-

селом, и это привело к значимым преимуществам долгосрочной выживаемости (2019).

К.А. Саранцева (2018) анализировала результаты иммунотерапии диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ниволумабом и пембролизумабом: 1) определение уровня экспрессии PD-L1 рекомендовано всем пациентам с целью определения показаний к иммунотерапии; 2) проведение иммунотерапии рекомендовано пациентам в хорошем соматическом состоянии (ECOG 0-1), с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 месяцев, при отсутствии вовлеченности в опухолевый процесс полых органов или крупных магистральных сосудов, не старше 75 лет; 3) назначение препарата ниволумаб рекомендовано в качестве 2 и последующих линий лечения у больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого с плоскоклеточной карциномой, статусом курения в анамнезе; назначение препарата пембролизумаб рекомендовано в качестве 1 линии лечения у больных с диссеминированной аденокарциномой, без драйверных мутаций (EGFR, ALK); 4) ниволумаб показал низкий уровень токсичности; профиль токсичности пембролизумаба оказался благоприятным; 5) анализ качества жизни у больных в процессе иммунотерапии показал улучшение практически по всем показателям: удовлетворенность общением с окружающими, состоянием здоровья, внешним видом, сексуальными отношениями, материальным положением. Достигнут хороший уровень социальной адаптации больных, 32,1% возобновили трудовую деятельность.

3. Клиническими рекомендациями АОР «Рак ободочной кишки» (2018) предписано выполнение:

«2.5. Иная диагностика.

Рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2–4 генов KRAS и NRAS), BRAF и на микросателлитную нестабильность, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia).

Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

1. Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2:

- при соответствии пациента критериям Amsterdam II (приложение С);

- при наличии у пациента родственника первой или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
- при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.

2. Подозрение на синдром Линча у пациентов, не отвечающих критериям Amsterdam. При соответствии критериям Bethesda (приложение С) выполняется тестирование на MSI, при выявлении MSI-H – тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

3. Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC:

- при наличии у пациента более 20 полипов кишечника;
- при наличии у пациента родственника первой линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза.

4. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза, МУН-ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию APC, мутацию МУН – пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC:

- пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
- пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет). (Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIb).

Рак ободочной кишки при подозрении на метастазы требует анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2–4 генов KRAS и NRAS), BRAF и на микросателлитную нестабильность: активация гена KRAS за счет мутации сводит на нет эффект ингибирования EGFR моноклональными антителами. Препараты панитумумаб и цетуксимаб назначают только больным с метастатическим колоректальным раком с немутированным – диким типом гена KRAS в условиях дневного стационара с оплатой по 7 и 8 уровням КСГ с коэффициентом затратоемкости – 9,46 и 14,57 соответственно.

Приказом МЗ РФ от 10.05.2017 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» утверждены: «3.2.15. Критерии качества специализированной медицинской помощи

взрослым при злокачественном новообразовании ободочной кишки, ректосигмоидного соединения, прямой кишки (коды по МКБ-10: C18, C19, C20): «9. Выполнено определение генов RAS (при метастатической болезни)» с оценкой выполнения: «Да/Нет».

П.С. Феоктистовой (2017) убедительно показано:

- 1) в первой линии терапии метастатического рака толстой кишки комбинации режима FOLFOX-4 с бевацизумабом и FOLFOX-4 с цетуксимабом показали статистически значимо лучшие результаты в сравнении со стандартной комбинацией FOLFOX-4: как по частоте объективного ответа, так и по показателю выживаемости до прогрессии опухоли;
- 2) во второй линии терапии метастатического рака толстой кишки комбинации режима FOLFOX-4 с бевацизумабом и FOLFOX-4 с цетуксимабом показали статистически значимо лучшие результаты в сравнении со стандартной комбинацией FOLFOX-4 по показателю выживаемости до прогрессии опухоли;
- 3) проведение фармакоэкономического анализа подтвердило преимущества назначения молекулярно-направленной терапии в первой и во второй линиях лечения, наиболее обоснованными с фармакоэкономической точки зрения в первой линии терапии является схема FOLFOX-4 с цетуксимабом, во второй линии терапии FOLFIRI с бевацизумабом.

4. Клиническими рекомендациями АОР «Рак прямой кишки» (2018) предписано выполнение:

«2.5. Иная диагностика.

Рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2–4 генов KRAS и NRAS), BRAF и на микросателлитную нестабильность, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia).

Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

1. Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2:

- при соответствии пациента критериям Amsterdam II (приложение С);
- при наличии у пациента родственника первой

или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча;

- при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.

2. Подозрение на синдром Линча у пациентов, не отвечающих критериям Amsterdam. При соответствии критериям Bethesda (приложение С) выполняется тестирование на MSI, при выявлении MSI-H – тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

3. Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC:

- при наличии у пациента более 20 полипов кишечника;
- при наличии у пациента родственника первой линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза.

4. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза, MYH-ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию APC, мутацию MYH – пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC:

- пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
- пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет)».

Рак прямой кишки требует анализа биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2–4 генов KRAS и NRAS) и BRAF, микросателлитную нестабильность: препараты панитумумаб и цетуксимаб назначают только больным с метастатическим колоректальным раком с немутированным - диким типом гена KRAS в условиях дневного стационара с оплатой по 7 и 8 уровням КСГ с коэффициентом затратоемкости – 9,46 и 14,57 соответственно.

Приказом МЗ РФ от 10.05.2017 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» утверждены: «3.2.15. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при злокачественном новообразовании ободочной кишки, ректосигмоидного соединения, прямой кишки (коды по МКБ-10: C18, C19, C20): «9. Выполнено определение генов RAS (при метастатической болезни)» с оценкой выполнения: «Да/Нет».

Цуканов А.С. и соавт. (2019) разработали практические рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча. Для обнаружения пациентов с синдромом Линча рекомендуется исследование образца опухоли на наличие микросателлитной нестабильности у всех больных колоректальным раком в возрасте до 43 лет, или пациентов, имеющих онкологически отягощенный семейный анамнез. В случае обнаружения микросателлитной нестабильности показано исследовать гены системы репарации ДНК, начиная с поиска герминальных мутаций в генах MLH1 и MSH2. У всех носителей мутации, обуславливающей синдром Линча, рекомендуется проведение ежегодной колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии, начиная с возраста 22 и 27 лет соответственно. Всем женщинам показано ежегодное выполнение УЗИ матки с датчиками и проведение маммографии, начиная с возраста 27 и 30 лет соответственно. Носителям мутации в гене: MSH2 рекомендовано проведение ежегодного обследования органов мочевыделительной системы и выполнение анализа мочи, начиная с возраста 32 лет; PMS1 - ежегодное обследование щитовидной железы, начиная с возраста 40 лет; MLH1 - ежегодное выполнение МРТ головы, начиная с 22 лет, если в семье встретился хотя бы один случай опухоли головного мозга. Всем пациентам с классической формой аденоматозного полипоза рекомендовано выполнение оперативного вмешательства по удалению толстой кишки в возрасте до 25 лет.

Таким образом, необоснованный отказ от выполнения молекулярно-генетических исследований при колоректальном раке должен быть квалифицирован как неправильный выбор методов диагностики и последующего лечения и ненадлежащее планирование достижения результата (п. 21 ст. 2 Закона РФ № 323-ФЗ), не обеспечивающие достижения необходимой степени запланированного результата: отсутствие назначений и/или обоснований отказа от назначения таргетной терапии, основанной на наличии результатов генетического исследования дикого гена KRAS и показателей выживаемости без прогрессирования, безрецидивной и общей выживаемости и эффективности терапии.

В медицинской документации пациентов с колоректальным раком и раком толстой кишки практически во всех случаях отсутствует обоснование отказа от назначения таргетной терапии.

4.1. Андреев Д.А. и соавт. (2018) указывают на обоснованность и необходимость применения со-

временных таргетных препаратов в терапии метастатического рака прямой кишки:

- 1) рамуцирумаб в комбинации с режимом химиотерапии FOLFIRI увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования;
- 2) афлиберцепт в терапии метастатического колоректального рака в комбинации с режимом FOLFIRI приводит к статистически значимому улучшению общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования;
- 3) цетуксимаб одобрен в монотерапии для лечения метастатических колоректальных опухолей без мутаций KRAS, после неудачи лечения иринотекан- и оксалиплатин-содержащими режимами или у пациентов с непереносимостью режимов на основе иринотекана, в комбинации с иринотеканом для лечения метастатических колоректальных опухолей, экспрессирующих рецепторы эпидермального фактора роста, у пациентов с нечувствительностью к режимам на основе иринотекана;
- 4) комбинация цетуксимаба и схемы химиотерапии FOLFIRI улучшает показатели объективного ответа, медиана глубины ответа и частоты раннего уменьшения объема опухоли;
- 5) панитумумаб в комбинации со схемой химиотерапии FOLFOX-4 в первой линии терапии улучшает медиану выживаемости без прогрессирования; лечение панитумумабом приводит к полному или почти полному ответу опухоли при применении с неoadьювантной конкурентной лучевой терапией у пациентов с KRAS дикого типа.

4.2. А.А. Трякин и М.Ю. Федянин (2018) обобщили результаты международных исследований о повышении периода выживаемости без прогрессирования метастатического колоректального рака при сочетании традиционно применяемых схем химиотерапии с таргетными препаратами в сравнении со схемами химиотерапии без сочетания с таргетным препаратом:

- схема FOLFOX4 и бевацизумаб 5 мг/кг по сравнению со схемой FOLFOX4;
- схема FOLFIRI и цетуксимаб 400 мг/м², затем 250 мг/м² по сравнению со схемой FOLFIRI;
- схема FOLFIRI и афлиберцепт 4 мг/кг по сравнению со схемой FOLFIRI.

4.3. М.Ю. Федянин в диссертационном исследовании «Современная клиническая и молекуляр-

но-биологическая платформа лечения больных раком толстой кишки» указал: 1) проведенный популяционный анализ в различных регионах РФ выявил обратную корреляцию между смертностью и показателями лекарственного обеспечения и оказания медицинской помощи: назначение адьювантной химиотерапии после удаления первичной опухоли, назначение бевацизумаба или анти-EGFR антител в первой линии терапии, использование центрального венозного доступа для проведения длительных инфузий фторурацила; 2) при проведении первой линии терапии метастатического колоректального рака соблюдение следующих принципов позволяет улучшить отдаленные результаты: а) добавление таргетных препаратов к режимам химиотерапии первой линии; б) анти-EGFR антитела наиболее активны в первой линии в сочетании с инфузионными режимами FOLFOX или FOLFIRI; 3) наиболее оптимальным алгоритмом последовательного применения моноклональных антител в первой-второй линиях терапии является следующий: а) при мутации в гене KRAS бевацизумаб эффективен только в первой линии лечения, продолжение его после прогрессирования не приводит к улучшению выживаемости; б) при диком типе гена KRAS после прогрессирования на химиотерапии в первой линии наилучшие показатели выживаемости зарегистрированы при назначении комбинации бевацизумаба с химиотерапией, при прогрессировании на фоне химиотерапии с бевацизумабом, дальнейшее продолжение его антиангиогенного воздействия и во второй линии терапии улучшает общую выживаемость.

Аналогичный прогресс продемонстрирован применением таргета пембролизумаба при раке желудка.

В 2019 году в оплату онкологической помощи в системе ОМС по КСГ были включены указанные выше современные высокоэффективные схемы химио-таргетной терапии колоректального рака, но применение их на практике было чрезвычайно мало, что свидетельствует о нарушении права и законных интересов онкопациентов на повышение продолжительности и качества жизни в условиях применения самых эффективных схем таргетной терапии, а также о необходимости понуждения медорганизаций к назначению и применению указанных высокоэффективных схем применением финансовой санкции по коду дефекта 3.2.3 – создание прогрессирования ЗНО безосновательным

отказом от применения высокоэффективных схем химио-таргетной терапии:

- 1) схема FOLFIRI и бевацизумаб (ds19.023), уровень КСГ 6 и схема FOLFIRI и панитумумаб (ds19.024), уровень КСГ 7 в сравнении со схемой FOLFIRI (ds19.021), с уровнем КСГ 4;
- 2) схема FOLFOXIRI и бевацизумаб (ds19.023), уровень КСГ 6;
схема FOLFOXIRI и панитумумаб (ds19.024), уровень КСГ 7;
схема FOLFOXIRI и цетуксимаб (ds19.026), уровень КСГ 9 при сравнении со схемой FOLFOXIRI (ds19.022) с уровнем КСГ 5;
- 3) схема FOLFOX6 и панитумумаб (ds19.024), уровень КСГ 7 и схема FOLFOX6 и цетуксимаб (ds19.025), уровень КСГ 8 при сравнении со схемой FOLFOX6 (ds19.021) с уровнем КСГ 4.

5. Рак молочной железы.

5.1. Клиническими рекомендациями АОР «Рак молочной железы» (2018) предписано выполнение: «2.3 Лабораторная диагностика. Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

- при отягощенном наследственном анамнезе
 - наличии РМЖ у 2 и более близких родственников;
- у женщин моложе 50 лет, страдающих РМЖ;
- при первично-множественном РМЖ;
- при тройном негативном фенотипе опухоли;
- при РМЖ у мужчин. (Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – IIb).

2.4 Инструментальная диагностика. Рекомендуется выполнить билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон.

Рекомендуется выполнить МРТ молочных желез при наличии показаний.

Комментарий: показания к выполнению МРТ молочных желез:

1. Возраст до 30 лет.
 2. Наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, TP53.
 3. Высокая рентгенологическая плотность молочных желез.
 4. Наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования.
 5. Наличие долькового рака in situ».
- 5.2. Наличие клинически значимых мутаций

BRCA1/2 при раке молочной железы и раке яичников позволяет определить пациенток, у которых наиболее эффективна терапия PARP-ингибиторами – олапарибом в условиях дневного стационара с оплатой по 9 уровню КСГ с коэффициентом затратоемкости – 20,01.

5.3. Риск прогрессирования злокачественных новообразований создает отсутствие обоснований отказа от назначения современных схем химиотерапии (с учетом данных доказательных исследований), существенным образом влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов на основе данных об общей выживаемости, безрецидивном периоде, пятилетней выживаемости, одногодичной летальности и др.

Анализ медицинской документации пациенток HER+ раком молочной железы показал отсутствие обоснования отказа от назначения комбинации трастузумаба и пертузумаба, в т.ч. в сочетании с химиотерапией, как схемы таргетной и химио-таргетной терапии, рекомендованной на основе лучших показателей выживаемости без прогрессирования, безрецидивной и общей выживаемости и эффективности терапии.

Обоснование формулировки дефекта с кодом 3.2.3: невыполнение в необходимых случаях молекулярно-генетических исследований мутаций генов, результаты которых являются показанием для назначения таргетной терапии, рекомендованной на основе лучших показателей выживаемости без прогрессирования, безрецидивной и общей выживаемости и эффективности терапии, создает риск прогрессирования ЗНО:

5.3.1. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов в «Клинические рекомендации РООМ по неoadьювантному и адьювантному лечению рака молочной железы»: «Неoadьювантная системная терапия при HER-2-позитивном раке молочной железы II стадии: большинство членов Панели (97,2%) поддерживает двойную анти-HER-2-терапию трастузумабом и пертузумабом на основе таксансодержащей химиотерапии таким пациентам, причем предпочтительнее данный вид лечения назначать после антрациклинов».

5.3.2. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» (Ассоциация онкологов России; Российское общество клинической онкологии; 2018): «Адьювантная анти-HER2 терапия назначается всем

больным при HER2-положительных опухолях. Больным, не получавшим неоадьювантно пертузумаб, при $N \geq 2$ и отсутствии в опухоли РЭ и РП в качестве оптимального объема лечения может быть рекомендована двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в течение 12 месяцев».

5.3.3. Летагин В.П. Петровский А.В. и соавт. (2017-2019; АОР, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина): применение трастузумаба и пертузумаба в адьювантном режиме обосновано при опухоли $T > 2$ см или N1 HER2+ раннем раке. Добавление в адьювантном режиме пертузумаба к стандартной терапии трастузумаба и химиотерапии статистически достоверно снижает риск рецидива заболевания и смерти у пациентов с ранним HER2-позитивным раком молочной железы и не усиливает профиль токсичности, особенно эффективным данный режим является у больных, имеющих метастазы в регионарные лимфатические узлы и отрицательный гормональный статус опухоли [<https://www.niioncologii.ru/science/protivorak-news/aphinity>].

5.3.4. Клинические рекомендации по неоадьювантному и адьювантному лечению рака молочной железы (В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова, Н.С. Бесова., Т.Ю. Семиглазова, 2018): «Режимы неоадьювантной и адьювантной химиотерапии РМЖ Режимы, содержащие пертузумаб + трастузумаб. Предпочтительные режимы неоадьювантной химиотерапии, содержащие пертузумаб + трастузумаб: 6 циклов терапии препаратами пертузумаб и трастузумаб в комбинации с доцетакселом и карбоплатином (с адьювантной терапией трастузумабом общей длительностью до 1 года). Предпочтительные схемы неоадьювантной терапии, содержащие пертузумаб+трастузумаб (по результатам многоцентровых исследований, прошедших при участии российских центров в течение последних 10 лет): у пациентов, получивших терапию пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом отмечалось значительное увеличение полного патоморфологического ответа в сравнении с пациентами, получавших трастузумаб и доцетаксел без значимой разницы в переносимости».

5.3.5. Клинические рекомендации по лечению метастатического рака молочной железы (член-корр. РАМН проф. В.Ф. Семиглазов., к.м.н. Р.М. Палтуев., д.м.н. А.Г. Манихас., проф. Р.В. Орлова, Совет Экспертов РООМ, 2018): «Предпочтительные схемы таргетной терапии метастатического рака молочной железы (по результатам многоцентровых исследова-

ний, прошедших при участии российских центров в течение последних 10 лет)»:

4.1. Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел: увеличение выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и повышение эффективности лечения по повышению частоты объективного ответа на лечение.

4.2. Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели: увеличение безрецидивной выживаемости и повышение эффективности лечения по повышению частоты объективного ответа на лечение.

5.3.6. В.И. Игнатьева, Е.В. Деркач (2017): «HER2-позитивный подтип РМЖ характеризуется одним из наиболее неблагоприятных прогнозов в отсутствии таргетной терапии. Предложенная для лечения ранних стадий HER2+ РМЖ двойная таргетная терапия, включающая комбинацию трастузумаба, пертузумаба и доцетаксела в неоадьювантном режиме, была признана экономически целесообразным решением».

5.3.7. А.Ю. Куликов и И.А. Комаров (2015) представили результаты анализа эффективности схем пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел и плацебо + трастузумаб + доцетаксел в лечении метастатического РМЖ у больных с HER2+ формой заболевания: комбинация пертузумаб+трастузумаб в лечении метастатического рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания является более эффективной по параметрам:

1) параметр эффективности - добавленные годы жизни (LYG – life years gained) – увеличение беспрогрессивного периода и периода после прогрессии заболевания;

2) параметр полезности - добавленные годы жизни с учетом их качества (QALY – quality adjusted life years) – улучшение качества жизни в беспрогрессивный период и в период после прогрессии заболевания.

5.3.8. М.В. Копп и др. (2017) сообщили о рекордной выживаемости при лечении HER2-положительного метастатического РМЖ: режим «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» рекомендован для первой линии терапии HER2-положительного метастатического или местно-распространенного неоперабельного РМЖ.

5.3.9. А.Ю. Куликов и соавт. (2018) представили фармакоэкономический анализ эффективности химио-таргетной терапии инновационным трастузумаб эмтанзином в сравнении с сочетанием лапатиниба с капецитабином и трастузумаба с

капецитабином при лечении рака молочной железы с HER2+ опухолевой экспрессией: инновационный трастузумаб эмтанзин оказался более эффективным по параметрам эффективности и полезности - получено увеличение беспрогрессивного периода и периода после прогрессии заболевания при улучшении качества жизни.

5.3.10. О.А. Павликова (2019) при наличии выявленных в крови клинически значимых генетических мутаций (BRCA1, CHEK2) рекомендует: 1) проведение предоперационной химиотерапии при первично-операбельном РМЖ; 2) проведение неoadъювантной лекарственной терапии при первично-операбельном HER2+ РМЖ с преимущественным использованием двойной анти-HER2 блокады (трастузумаб + пертузумаб).

5.3.11. В.В. Клименко (2015), анализируя молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы, пришел к выводу, что мутация в гене BRCA1 является предиктивным маркером высокой чувствительности к неoadъювантной химиотерапии (полный патоморфологический регресс опухоли зарегистрирован у 44,4% больных). Мутационный статус гена BRCA1 позволяет индивидуализировать подбор предоперационной терапии.

5.3.12. Е.М. Бит-Сава (2014) настоятельно рекомендует проведение молекулярно-генетического анализа классических мутаций гена BRCA1, а также мутаций в генах BLM и CHEK2 у больных моложе 45 лет, что позволяет уточнить прогноз и чувствительность к цисплатину, таксан- и антрациклин-содержащим схемам химиотерапии.

5.3.13. А.А. Мещеряков (2017) в диссертационном исследовании «Современная стратегия профилактики рака молочной железы» показал высокую значимость генетических исследований для пациентов: 1) генетический скрининг рака молочной железы в неотобранной выборке пациенток выявил наследственную причину заболевания у 5,8% женщин в российской популяции; 2) оптимальный состав диагностической панели для генетического скрининга рака молочной железы у женщин в российской популяции должен включать исследование 8 мутаций: в гене 5382insC, 300T>G, 4153delA, 2080delA, 185delAG, 3819delGTA AAA, 3875delGTCT в гене BRCA1 и 6174delT в гене BRCA2; 3) генетический скрининг позволяет в два раза увеличить эффективность доклинического выявления наследственной предрасположенности к раку молочной железы: только у 48,1% пациенток

были показания для определения мутаций генов BRCA1 и BRCA2 до заболевания раком молочной железы.

5.3.14. Национальное руководство «Онкогинекология» (2019) к ошибкам диагностики и лечения рака яичника относит отказ от исследований мутаций генов DRCA 1, 2 при обследовании женщин с тубоовариальными образованиями.

В 2019 году в оплату онкологической помощи в системе ОМС по КСГ были включены указанные выше современные высокоэффективные схемы химио-таргетной терапии, но применение их на практике было чрезвычайно мало, что свидетельствует о нарушении права и законных интересов онкопациентов на повышение продолжительности и качества жизни в условиях применения самых эффективных схем таргетной терапии, а также о необходимости понуждения медорганизаций к назначению и применению указанных высокоэффективных схем применением финансовой санкции по коду дефекта 3.2.3 – создание прогрессирующего ЗНО безосновательным отказом от применения высокоэффективных схем химио-таргетной терапии:

- 1) в условиях дневного стационара:
 - sh070 Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, ds19.027, уровень КСГ 10;
 - sh533 Трастузумаб + пертузумаб, ds19.026, уровень КСГ 9;
 - sh496 Паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб, ds19.026, уровень КСГ 9;
 - sh181 Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день, ds19.026, уровень КСГ 9;
- для сравнения – менее эффективные схемы:
 - sh179 Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день; цикл 21 день, ds19.022, уровень КСГ 5;
 - sh069 Доцетаксел + трастузумаб, ds19.024, уровень КСГ 7;
 - sh149 Паклитаксел + трастузумаб ds19.021, уровень КСГ 4;
- 2) в условиях круглосуточного стационара:
 - sh070 Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, st19.036, уровень КСГ10;
 - sh496 Паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб, st19.036, уровень КСГ10;
 - sh533 Трастузумаб + пертузумаб, st19.036, Уровень КСГ 10;
 - sh181 Трастузумаб эмтанзин st19.036, уровень КСГ 10;

для сравнения – менее эффективные схемы:

- sh069 Доцетаксел + трастузумаб, st19.034, уровень КСГ 8;
- sh150 Паклитаксел + трастузумаб, st19.032, уровень КСГ6;
- sh179 Трастузумаб, st19.031, уровень КСГ5.

Таким образом, отсутствие обоснований выбранного режима химиотерапии и обоснований отказа от выбора современных схем химио-таргетной или таргетной терапии с установленной максимальной эффективностью представляет собой ненадлежащее качество онкологической помощи по критериям: п. 21 ст. 2 Закона РФ № 323-ФЗ:

- своевременность оказания онкологической медицинской помощи – схема необходимой современной химио-таргетной или таргетной терапии применяется несвоевременно, после неудачного применения линии традиционной химиотерапии;
- правильность выбора методов лечения – выбор схемы химио-таргетной или таргетной терапии без учета данных об общей выживаемости, безрецидивном периоде, пятилетней выживаемости, одногодичной летальности и др.;
- степень достижения запланированного результата – выбор схемы химио-таргетной или таргетной терапии без учета данных об общей выживаемости, безрецидивном периоде, пятилетней выживаемости, одногодичной летальности и др. создает риск недостижения запланированного результата, что соответствует дефекту 3.2.3 «Невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, приведших к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшее риск возникновения нового заболевания (за исключением случаев отказа застрахованного лица от лечения, оформленного в установленном порядке)» приложения 8 Порядку организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по ОМС, утв. приказом ФОМС от 28.02.19 г. № 36.

6. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов (РООМ) «Онкопластические резекции при раке молочной железы» (2015) определяют перечень противопоказаний к выполнению онкопластических резекций молочной железы (в модификации Лежур; по типу инвертированного T; в модификации E. Hall-Findlay; по типу round-block; по методике Бэтвинг; по методике Гризотти; с использованием торакодорзального лоскута; по S-методике; с использованием торакоэпигастрального лоскута): «4. Мутации генов BRCA 1,2».

В медицинской документации пациенток с раком молочной железы, которым выполнены органосохраняющие хирургические операции в объеме радикальных резекций (в модификации Лежур; по типу инвертированного T; в модификации E. Hall-Findlay; по типу round-block; по методике Бэтвинг; по методике Гризотти; с использованием торакодорзального лоскута; по S-методике; с использованием торакоэпигастрального лоскута), должно присутствовать подтверждение – результаты обследования на мутации генов BRCA 1 и 2, наличие которых является противопоказанием для выполнения органосохраняющих операций.

Невыполнение молекулярно-генетических исследований мутаций генов, результат которых может быть противопоказанием для выполнения органосохраняющих хирургических операций, создает риск прогрессирования злокачественных новообразований, что соответствует коду дефектов 3.2.3 «Невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, приведших к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшее риск возникновения нового заболевания (за исключением случаев отказа застрахованного лица от лечения, оформленного в установленном порядке)» приложения 8 Порядку организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по ОМС, утв. приказом ФОМС от 28.02.19 г. № 36.

Таким образом, ввиду того, что клинические рекомендации являются медико-экспертной основой выбора и применения современных высокоэффек-

тивных схем химио- и таргетной терапии в онкологии, неисполнение их требований существенным образом нарушает законные права и интересы онкобольных на своевременную химио-таргетную терапию надлежащего качества и требует применения формулировок дефектов онкопомощи с кодом 3.2.3:

1. Отсутствие выполнения необходимых молекулярно-генетических исследований мутаций генов, создающее риск прогрессирования ЗНО, как критерий ненадлежащего качества медицинской помощи по характеристикам п. 21 ст. 2 Закона РФ № 323-ФЗ: неправильный выбор методов лечения и ненадлежащее планирование достижения результата, не обеспечивающее достижение необходимой степени запланированного результата».

2. Онкохирургическая деятельность ненадлежащего качества по выполнению органосохраняющих операций при раке молочной железы без учета возможных противопоказаний по результатам молекулярно-генетических исследований мутаций генов BRCA1,2, которые могут быть противопоказанием для выполнения органосохраняющих хирургических операций, что создает риск прогрессирования и рецидивирования злокачественных новообразований молочной железы.

3. Отсутствие обоснований отказа от назначения схемы химио- и/или таргетной терапии на основе прогноза показателей выживаемости без прогрессирования, безрецидивной и общей выживаемости и эффективности терапии, создающее риск прогрессирования ЗНО, как критерий ненадлежащего качества медицинской помощи по характеристикам п. 21 ст. 2 Закона РФ № 323-ФЗ: неправильный выбор методов лечения и ненадлежащее планирование достижения результата, не обеспечивающее достижение необходимой степени запланированного результата.

Распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год пополнен новыми таргетными препаратами, что делает необходимым их срочное включение в территориальные программы ОМС на 2020 год и приобретение с целью повышения доступности химиотерапии солидных опухолей:

- акситиниб (распространенный почечно-клеточный рак);
- алектиниб (монотерапия местно-распространенного или метастатического немелко-

клеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный);

- осимертиниб (монотерапия для лечения рака легкого (местно-распространенного или метастатического) с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR);
- палбоциклиб (HR-положительный, HER2-отрицательный распространенный или метастатический рак молочной железы в комбинации ингибитором ароматазы в качестве первичной эндокринной терапии у женщин в постменопаузе, или с фулвестрантом у женщин с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии);
- рамуцирумаб (рак желудка, аденокарцинома гастроэзофагеального перехода, в составе комбинированной терапии с паклитакселом или в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидина; местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, в составе комбинированной терапии с доцетакселом у пациентов с прогрессированием заболевания при проведении или после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины; метастатический колоректальный рак (мКРР), в составе комбинированной терапии с иринотеканом, кальция фолинатом и фторурацилом у пациентов с прогрессированием заболевания при проведении или после предшествующей терапии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидином).

Таким образом, предстоящее исполнение Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2020 году будет ознаменовано переходом от оценки уже сложившейся практики применения традиционных схем химио- и таргетной терапии к контролю исполнения права пациента на самую современную и высокоэффективную химио- и таргетную терапию с потребительной ценностью в обеспечении максимальной возможной продолжительности жизни при максимально возможном ее качестве. Увеличение финансового покрытия в системе ОМС для исполнения Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2020

году обеспечит в полном объеме право онкопациента на эффективные методы диагностики и лечения, будет служить залогом реальной доступности необходимой дорогостоящей химиотерапевтической помощи и потребует совершенствования мер контроля за соблюдением прав пациентов, а в случае их нарушения – скорейшего их восстановления. Такое углубление контрольно-экспертной деятельности находит поддержку, как в пациентских организациях, так и отвечает интересам рядовых онкологов и онкохимиотерапевтов, активно желающих использовать в своей практике самые эффективные методы лечения злокачественных новообразований и тем самым внести существенный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями в России.

Литература

1. ASCO 2019: Монотерапия пембролизумабом не хуже химиотерапии в первой линии лечения больных раком желудка. Результаты исследования KEYNOTE-062 // <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2019/07/01-2/>
2. Андреев Д. А., Завьялов А. А., Кокушкин К. А., Давыдовская М. В. Современные таргетные препараты в терапии метастатического рака прямой кишки // *Доказательная гастроэнтерология.* - 2018. - № 7(2). - С. 21-29.
3. Бит-Сава Е.М. Молекулярно-биологическое обоснование лечения BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированного и спорадического рака молочной железы.- Автореф. дисс. ... докт.мед.наук.- СПб., 2014.- 48 с.
4. Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы» 31.01.-01.02.2019 // <https://rosoncoweb.ru/events/2019/01/31/archive/>
5. Гришина Н.И., Старченко А.А. Экспертная оценка исполнения права пациента на добровольное информированное согласие на онкологическое вмешательство в системе обязательного медицинского страхования// *Обязательное медицинское страхование.* - 2019. - № 2. - С. 52-54.
6. Игнатьева В.И., Деркач Е.В. Двойная таргетная неоадьювантная терапия при раке молочной железы: актуализация результатов фармакоэкономического анализа // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* - 2017. - № 4 (30). - С. 76-83.
7. Клименко В. В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы.- Автореф. дисс. ... канд.мед.наук.- М., 2015.- 24 с.
8. Клинические рекомендации РООМ по неоадьювантному и адьювантному лечению рака молочной железы (В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.А. Горбунова и др.).- РООМ, 2018.- 33 с.
9. Корнилов А.В. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака толстой кишки. – Автореф. дисс. ... канд.мед.наук.- СПб., 2012.- 26 с.
10. Копп М.В., Королева И.А., Нижегородцева А.А. и др. Пертузумаб: рекордная выживаемость при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы // *Эффективная фармакотерапия.* - 2017. - № 6. - С. 6-11.
11. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства бейодайм (пертузумаб+трастузумаб [набор]) в лечении метастатического рака молочной железы у больных с her2+ формой заболевания // *Фармакоэкономика: теория и практика.* - 2015. - № 3., Т. 2. - С. 44-48.
12. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Кадсила (трастузумаб эмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания// *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2015. – Т. 2, No 3. – С. 24-27.
13. Куликов А.Ю., Петровский А.В., Рыбченко Ю.В., Скрипник А.Р. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата лапатиниб при лечении рака молочной железы с HER2+ опухолевой экспрессией // *Фармакоэкономика: теория и практика.* - 2016. - № 1. - Т. 4. - С. 53-60.
14. Мещеряков А. А. Современная стратегия профилактики рака молочной железы.- Дисс. ... докт.мед.наук.- М., 2017.- 243 с.
15. Моисеенко Ф. В. Оптимизация лекарственной терапии на основании молекулярных признаков гетерогенности злокачественных опухолей.- Дисс. ... докт. мед. наук.- СПб., 2015.- 337 с.
16. Онкогинекология: национальное руководство.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.- 284 с.
17. Павликова О. А. Эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного рака молочной железы.- Автореф. дисс. ... канд.мед. наук.- М., 2019.- 28 с.
18. Саранцева К. А. Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1.- Автореф. дисс. ... канд.мед.наук.- М., 2018.- 21 с.
19. Старченко А.А., Тарасова О.В., Салдуева О.В., Перегудин С.А., Гуженко М.Д. Карта дефектов онкологической помощи – критерии единства экспертной практики: Пособие для медицинских работников и экспертов по дефектам оказания медицинской помощи.- М., 2019.- 172 с.
20. Старченко А.А. Дефекты онкологической помощи в системе ОМС: единство критериев и практики применения.- М., 2019.- 32 с.
21. Таргетная терапия солидных опухолей: практическое руководство по современным методам лечения злокачественных новообразований; пер. с англ.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.- 360 с.

22. Трякин А.А., Федянин М.Ю. Колоректальный рак. По итогам конгресса ASCO 2018 // <https://rosoncoweб.ru/news/oncology/2018/06/13-1/>
23. Трякин А.А., Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения таргетной терапии и химиотерапии в первой и второй линиях лечениях метастатического колоректального рака // Медицинский совет.- 2018.- № 19.- С. 50-55.
24. Тюляндин С.А. ASCO 2019: рак легкого // <https://rosoncoweб.ru/news/oncology/2019/07/01-1/>
25. Тюляндин С.А. Эрлотиниб в качестве адъювантной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого с наличием активирующей мутации гена EGFR // <https://rosoncoweб.ru/news/oncology/2019/01/14/>
26. Тюляндин С.А., Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М. и др. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в Российской Федерации // Современная онкология.- 2016.- № 4.- С. 27-33.
27. Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения больных раком толстой кишки. - Автореф. дисс. ... докт.мед.наук.- М., 2017.- 48 с.
28. Феоктистова П.С. Таргетная терапия в комбинированном лечении метастатического рака толстой кишки: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук.- М., 2017.- 28 с.
29. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов.- Дисс. ... докт. мед. наук.- М., 2017.- 233 с.
30. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. и соавт. Рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча: Метод. рек.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.- 16 с.