

НЕИНВАЗИВНАЯ
ДИАГНОСТИКА
МЕЛАНОМЫ

C.3

ТЕЛЕМЕДИЦИНА
В ОНКОЛОГИИ

C.5

СПИСОК
КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

C.9

НОВОСТИ
ОНКОЛОГИИ

C.11

RUSSCO ПЕРЕХОДИТ
НА НОВУЮ ПЛАТФОРМУ
МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ТЕСТИРОВАНИЯ



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 01 • 2019

ПРЕПАРАТЫ И КОМБИНАЦИИ, ОДОБРЕННЫЕ FDA В 2018 ГОДУ

Мы подготовили для вас список препаратов и новых комбинаций, одобренных FDA в минувшем году.

19 декабря 2018	Олапариб (Линпарза)	Поддерживающая терапия эпителиального рака яичников и маточных труб, а также первичного перитонеального рака у взрослых больных с клинически значимой герминальной или соматической мутацией гена BRCA, которые добились частичного или полного ответа на фоне химиотерапии первой линии на основе препаратов платины
14 декабря 2018	Трастузумаб-pkrb (Герцума)	Биоаналог трастузумаба (Герцептина) для больных раком молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией HER-2
6 декабря 2018	Атезолизумаб (Тецентрик)	Первая линия терапии метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) без мутаций EGFR и ALK в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином
26 ноября 2018	Ларотректиниб (Витракви) * ускоренное одобрение	Метастатические и неоперабельные солидные опухоли с экспрессией нейротрофического рецептора тирозин-киназ (NTRK) без других известных резистентных мутаций у взрослых и педиатрических больных (при отсутствии других вариантов лечения)
9 ноября 2018	Пембролизумаб (Кейтруда) * ускоренное одобрение	Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) после лечения сорафенибом
2 ноября 2018	Лорлатиниб (Лобрена) * ускоренное одобрение	НМРЛ с мутацией ALK после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом и по крайней мере еще одного ингибитора ALK или после прогрессирования на фоне терапии первой линии афектинибом или церитинибом по поводу метастатической болезни
30 октября 2018	Пембролизумаб (Кейтруда)	Первая линия терапии метастатического плоскоклеточного НМРЛ в комбинации с паклитакселом и карбоплатином
16 октября 2018	Талазопариб (Талзенна)	PARP-ингибитор для лечения больных HER2-негативным местнораспространенным или метастатическим РМЖ с герминальной мутацией BRCA
27 сентября 2018	Дакомитиниб (Визимпро)	Первая линия терапии метастатического НМРЛ с делецией 19 экзона или замещением экзона 21 L858R в EGFR
20 августа 2018	Пембролизумаб (Китруда)	Первая линия терапии метастатического неплоскоклеточного НМРЛ без мутаций EGFR или ALK в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины
16 августа 2018	Ниволумаб (Опдиво)	Третья и более линия терапии метастатического мелкоклеточного рака легкого после химиотерапии на основе препаратов платины и по крайней мере еще одной линии другой терапии
6 августа 2018	Ленватиниб (Ленвима) капс.	Первая линия лечения нерезектабельного ГЦР

Начало табл. на стр. 1

18 июля 2018	Рибоциклиб (Кискали)	Первая линия лечения больных метастатическим гормонзависимым HER2-негативным РМЖ в пре- и постменопаузе в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом
13 июля 2018	Энзалутамид (Кстанди)	Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (РПЖ)
10 июля 2018	Ипилимумаб (Ервой) + Ниволумаб (Опдиво)	Метастатический колоректальный рак у больных старше 12 лет с микросателлитной нестабильностью (MSI-H/dMMR), которые прогрессировали после лечения фторпиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом
27 июня 2018	Энкорафениб (Брафтови) + Биниметиниб (Мектови)	Нерезектабельная или метастатическая меланома с мутацией BRAF V600E или V600K
19 июня 2018	Изменение инструкции применения атезолизумаба и пембролизумаба	У больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которым противопоказана химиотерапия на основе препаратов платины
13 июня 2018	Бевацизумаб (Авастин)	Первая линия после циторедуктивной операции у больных эпителиальным раком яичников, маточных труб III-IV ст. или первичного перитонеального рака в комбинации с паклитакселом и карбоплатином
12 июня 2018	Пембролизумаб (Кейтруда)	Рецидивирующий или метастатический рак шейки матки при прогрессировании или при экспрессии PD-L1 (CPS \geq 1)
4 мая 2018	Дабрафениб (Тафинлар) + Траметиниб (Мекинист)	Анапластический рак щитовидной железы с мутацией BRAF V600E
30 апреля 2018	Дабрафениб (Тафинлар) + Траметиниб (Мекинист)	Адьювантное лечение меланомы с мутацией BRAF V600E или V600K после полной резекции
19 апреля 2018	Осимертиниб (Тагриссо)	Первая линия метастатического НМРЛ с делецией 19 экзона или замещением экзона 21 L858R в EGFR
16 апреля 2018	Ниволумаб (Опдиво) + Ипилимумаб (Ервой)	Первая линия терапии пациентов с распространенным почечно-клеточным раком и промежуточным/плохим прогнозом
6 апреля 2018	Рукапариб (Рубрака)	Поддерживающая терапия рецидивирующего рака яичников, маточных труб или первичного перитонеального рака
26 февраля 2018	Абемациклиб (Верзенио)	Первая линия терапии больных метастатическим гормонзависимым HER2-негативным РМЖ в постменопаузе в комбинации с ингибиторами ароматазы
16 февраля 2018	Дурвалумаб (Имфинзи)	Нерезектабельный НМРЛ III ст. у больных, успешно ответивших на химиолучевую терапию с включением препаратов платины
14 февраля 2018	Апалутамид (Эрлида)	Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ
7 февраля 2018	Абиратерона ацетат (Зитига) таб.	В комбинации с преднизолоном в лечении метастатического гормоночувствительного РПЖ высокого риска
26 января 2018	Лютетий-177 (Лютатера)	Меченый аналог соматостатина для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей с экспрессией рецепторов соматостатина (GEP-NETs)
12 января 2018	Афатиниб (Гиотриф)	Первая линия лечения метастатического НМРЛ с нерезистентными мутациями EGFR
12 января 2018	Олапариб (Линпарза) таб.	PARP-ингибитор для лечения больных HER2-негативным местнораспространенным или метастатическим РМЖ с герминальной мутацией BRCA, которые получали нео-или адьювантную химиотерапию, а также химиотерапию по поводу метастатической болезни

ЭФФЕКТИВНАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ. НЕУЖЕЛИ ПОЯВИЛСЯ СВЕТ В КОНЦЕ ТУННЕЛЯ?



Жуков Николай Владимирович
ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва

Для меня, как человека, родившегося в городе Снежинске на Урале в эпоху, когда «недостаток солнца» детишкам компенсировали «кварцеванием», а также обладателя большого числа невусов, вопрос первичной диагностики (а по сути, частой гипер- или, наоборот, гиподиагностики) меланомы далеко не праздный, а достаточно «шкурный». В прямом смысле этого слова – тревога по поводу поведения ряда пигментных образований на коже уже привела к порче этой самой шкуры в результате эксцизионной биопсии. К счастью, ни в одном из случаев диагноз не подтвердился, невусы были доброкачественными. Но блестящие перспективы повторных «пустых» биопсий, основанных на единственном существующем неинвазивном методе диагностики – осмотре (с или без дерматоскопа) с субъективной оценкой специалистом весьма условных признаков по системе ABCDE (асимметрия, нерегулярность краев, неоднородность цвета, размер и «эволюция» образования), до недавнего времени оставались весьма вероятными. Однако в свете разительного различия прогноза при ранних и продвинутых стадиях меланомы, сохраняющихся даже в эпоху современного системного лечения этого заболевания, высокий риск ненужной диагностической

хирургии при «визуальном» подозрении представлялся вполне оправданным. И не только мне. В нашей стране подобной статистики не ведется, но по данным из США в 2017 году из 3 000 000 подвергнутых биопсии пигментных новообразований менее чем 200 000 оказались меланомами [1]. На одну выявленную меланому приходится от 20 до 39 ненужных биопсий (в зависимости от того, кто принимает решение о биопсии – сертифицированный дерматолог или врач общей практики). И это лишь половина беды (ее меньшая часть). Гораздо хуже возможность ложно-отрицательных заключений, которые присутствуют на обоих этапах доступной нам сейчас ранней диагностики. Неоднозначность и субъективность критериев оставляет многие ранние меланомы своевременно нераспознанными (признанными недостаточно подозрительными для биопсии). Более того, даже на этапе анализа биопсийного материала ранняя меланома может быть пропущена в большом проценте случаев. В связи с массовостью биопсий пигментных новообразований в рутинной практике исследованию подвергается менее 2% от объема удаленной ткани, что вкупе с размытыми границами между атипичным невусом и меланомой *in situ* ведет к риску ложно-отрицательного заключения при ранних (наиболее прогностически благоприятных при своевременном лечении) стадиях заболевания *in situ*/Ia в 16–36% [2]. Таким образом, с учетом одновременно низкой чувствительности и специфичности имеющегося в настоящее время стандарта диагностики его суммарная информативность крайне мала, что с одной стороны приводит к огромному числу ненужных биопсий при доброкачественных образованиях, с другой – к «пропуску» реально имеющихся меланом.

Однако уже в ближайшем будущем ситуация может кардинально измениться к лучшему. Недавно проведенное исследование большого объема (более 20 000 образцов) показало, что весьма простой (всего два определяемых маркера) и неинвазивный молекулярный тест может увеличить

чувствительность определения меланомы (т.е. выявления меланомы там, где она действительно есть) до >99%, при этом снизив потребность в биопсиях (т.е. количество ложно-положительных заключений, ведущих к выполнению биопсии) на 88%.

Для получения образца используется специально разработанная липкая полоска, наклеиваемая на поверхность подозрительного в отношении развития меланомы пигментного образования и затем снимаемая вместе с клетками верхнего отмершего слоя кожи [3]. Для получения большего объема материала и более достоверного ответа процедура повторяется четырежды с использованием каждый раз другой полоски. Благодаря физиологии кожи, когда клетки эпителия в процессе созревания перемещаются от базальных слоев кнаружи, они захватывают с собой меланосомы и другие фрагменты из погибших меланоцитов. Кроме того, некоторые меланоциты самостоятельно мигрируют на поверхность кожи благодаря так называемому педжетоидному распространению. Таким образом, на клейкой ленте остается генетический материал, достигший поверхности кожи на протяжении всего новообразования, в то время как рутинная биопсия, выполняемая лишь на основании визуальных признаков меланомы, как было сказано выше, подвергает исследованию лишь 2% образования.

Из «прилипшего» к полоскам материала с поверхности исследуемого образования извлекается восстановленная РНК, которая анализируется на поиск двух маркерных генов – PRAME (Preferentially Expressed Antigen in Melanoma) и LINC00518 (Long Intergenic Non-Coding RNA 518). Эти гены были отобраны как наиболее информативные в результате анализа 312 генов-кандидатов, имеющих значимо различающуюся экспрессию в меланоме и немеланомных пигментных образованиях [4,5]. Исследования показали, что при отрицательном результате теста (нет экспрессии ни одного из маркеров) шанс пропустить меланому составляет менее 1% (>99% пигментных образо-

ваний, признанных не меланомой по результатам теста, являлись таковыми на самом деле). В случае же обнаружения экспрессии хотя бы одного из генов-маркеров меланомой оказывались более половины от подвергнутых образований против примерно 5% при использовании лишь визуального осмотра при принятии решения о биопсии [4,6].

При этом необходимо понимать, что данный тест не является заменой биопсии, а лишь позволяет значимо повысить эффективность ее использования, указывая на высокий риск наличия меланомы и потребность в выполнении биопсии и более тщательном гистологическом исследовании в случае «позитивности» (т.е. обнаружении хотя бы одного из маркерных генов). И, наоборот, на очень низкий шанс наличия меланомы (и возможность избежать биопсии, ограничившись наблюдением) в случае отрицательного результата теста.

Предназначен тест для применения у лиц старше 18 лет, для оценки пигментных образований размером более 5 мм, подозрительных на наличие меланомы, но не имеющих однозначных (крайне вероятных) признаков ее наличия (в этом случае биопсия должна выполняться без предварительного проведения теста, лишь на основании клинических признаков). Также тест не предназначен для оценки подозрительных на опухоли немеланомного происхождения пигментных образований с изъязвлениями, кровоточащих и/или расположенных на ступнях, ладонях, слизистых и под ногтями.

Таким образом, мы, похоже, в ближайшее время можем получить тест, который позволяет значимо (примерно на 88%) снизить потребность в выполнении биопсии – на одну найденную после обычной визуальной инспекции меланому требовалось выполнить 20 ненужных биопсий, в то время как если после визуальной инспекции выполняется данный тест и только при его позитивном результате новообразование биопсируется, на одну выявленную меланому приходится лишь 2,7

биопсии. При этом более тщательное морфологическое исследование, которое может себе позволить лаборатория, избавленная от «вала» ненужных биопсийных материалов, скорее всего позволяет снизить риск пропустить меланому еще больше [4,6]. Очевидно, что такой подход приводит к снижению затрат на диагностику, а также значимо улучшает качество жизни пациентов, избежавших ненужной им инвазивной манипуляции и связанных с ней нежелательных явлений [7].

Литература

1. Cancer facts & figures 2017. American Cancer Society.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014. National Cancer Institute. Updated: April 2, 2018.
3. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ*. 2017 Jun 28; 357: j2813.
4. Yao Z, Moy R, Allen T, et al. An adhesive patch-based skin biopsy device for molecular diagnostics and skin microbiome studies. *J Drugs Dermatol*. 2017 Oct 1; 16(10): 979-86.
5. Gerami P, Yao Z, Polsky D, et al. Development and validation of a noninvasive 2-gene molecular assay for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan; 76(1): 114-20 e2.
6. Wachsmann W, Morhenn V, Palmer T, et al. Noninvasive genomic detection of melanoma. *Br J Dermatol*. 2011 Apr; 164(4): 797-806.
7. Ferris L, Moy R, Gerami P, et al. Real-world experience and clinical utility of a non-invasive gene expression test for primary cutaneous melanoma and validation against high risk driver mutations in BRAF, NRAS and the TERT promoter. Presented at: International Investigative Dermatology Meeting, Late Breaking Abstract. Orlando, FL. May 16-19, 2018, Survey of 20 000 commercial PLA cases for number of negative and positive results. *Derm Tech Inc*. 2018.
8. Hornberger J, Siegel DM. Economic analysis of a noninvasive molecular pathologic assay for pigmented skin lesions. *JAMA Dermatol*. 2018 Jul 11. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.1764. [Epub ahead of print]

ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

**SUMMIT
RUSSIA**

**KAZAN RUSSIAN FEDERATION
10-11 JUNE 2019**

Save the date!

ТЕЛЕМЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Статья подготовлена по материалам доклада

S. Joseph Sirintrapun и Ana María Lopez на конгрессе ASCO 2018.

Телемедицина использует телекоммуникационные технологии как инструмент для оказания медицинской помощи тем слоям населения, у которых ограничен доступ к системе здравоохранения. Телемедицину тестировали в различных клинических условиях, и результаты говорят о том, что ее эффективность как минимум равна таковой при личном посещении врача, при этом отмечается высокий уровень удовлетворенности как пациентов, так и медиков. Развитие технологий улучшило доступность медицинской помощи и снизило затраты на лечение. Телеконсультации могут проходить в режиме реального времени (синхронно), в отложенном (асинхронно) или в смешанном формате. Примерами успешного применения телемедицины в онкологии могут служить удаленное консультирование, развитие приложений, применяемых для онкологии, лечение сопутствующей симптоматики, удаленный контроль пациента, получающего химиотерапию, наблюдение за выжившими пациентами, паллиативное лечение, а также методы по увеличению доступности участия в клинических исследованиях для онкологических пациентов. Критически важным в онкологии является удаленное патоморфологическое исследование. Такое исследование можно проводить как в режиме реального времени, так и в отложенном режиме, исследуя как цитологию, так и гистологию. С помощью мобильных приложений у пациентов, отпущенных домой, можно контролировать симптомы заболевания, изменения в образе жизни, соблюдение режима приема препаратов. Также телемедицина помогает врачу-онкологу обучаться в интерактивном режиме. Используя телемедицину в онкологии, следует придерживаться тех же профессиональных стандартов, что и в обычной медицине, в том числе вести всю документацию по истории болезни, которая должна быть частью электронной медицинской карты пациента. Для того чтобы иметь хороший контакт с пациентом, гарантировать вовлеченность пациента в процесс лечения и профессионально проводить виртуальный осмотр, необходимо обучиться приемам телемедицины. При должной технической оснащенности единственным ограничением в виртуальном обследовании будет невозможность провести пальпацию. Национальные учебные центры по телемедицине могут обучать заинтересованных врачей, давая им новейшую информацию по вопросам возмещения расходов, эквивалентности услуг и о практическом опыте. Чтобы воспользоваться всеми преимуществами телемедицины в онкологии, важно иметь соответствующее образование, пройти обучение, а также хорошо осознавать ограничения, в частности неравный доступ к цифровым технологиям.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- Телемедицина – это использование телекоммуникационных технологий для оказания медицинской помощи тем слоям населения, у которых ограничен доступ к службам здравоохранения.
- В целом телемедицина демонстрирует как минимум такую же эффективность, как и лечение при личном контакте пациента с врачом, при этом повышается доступность лечения, снижается его стоимость и отмечается высокая удовлетворенность результатами как пациентов, так и медиков.
- Мероприятия в рамках телемедицины можно проводить как в режиме реального времени, так и в отложенном формате, а также сочетая с очным лечением. Пациент и консультант могут общаться в онлайн режиме с помощью интерактивных видеотехнологий, либо в отложенном режиме, сохраняя и отправляя медицинские данные, такие как врачебные заключения, данные визуальных обследований в формате изображений и видео-файлов, чтобы позднее специалист мог их изучить и интерпретировать.
- Эффективными методиками телемедицины в онкологии являются телегенетика, телепатоморфология, использование набора мобильных приложений, разработанных для онкологии, удаленный контроль химиотерапевтического лечения, контроль проявлений симптомов заболевания, медицинская помощь выжившим онкологическим больным, паллиативное лечение и, наконец, увеличение доступности участия в клинических онкологических исследованиях. При этом во многих случаях могут использоваться мобильные технологии.
- Национальные учебно-методические центры по телемедицине могут обучать заинтересованных врачей, давая им новейшую информацию по вопросам возмещения расходов, эквивалентности услуг и о практическом опыте.

Телемедицина использует возможности телекоммуникационных технологий для того, чтобы обеспечить медицинской помощью те слои населения, у которых ограничен доступ к системе здравоохранения [1]. Изначально технология была разработана для того, чтобы оказывать медицинскую помощь космонавтам на орбите, но вскоре ее стали адаптировать и проводить дальнейшие исследования для использования на Земле, чтобы облегчить доступ населения к медицинской помощи [2]. Со времени разработки демонстрационных проектов в 1970-х годах технология телемедицины развилась, стала более автономной, более удобной в использовании, при этом снизилась стоимость ее использования и улучшилось качество.

Телемедицина прошла проверку на прочность в самых разных клинических условиях: от особого проекта STARPAHC (Space Technology Applied to Rural Papago Health Care – программа применения космической техники для обеспечения медицинского обслуживания в сельских районах Папаго) Национального управления по авионавигации и исследованию космического пространства (NASA) до великого множества малых и больших, самостоятельных, университетских и коммерческих, предоставляемых напрямую потребителю, услуг в области телемедицины, доступных на сегодняшний день в Соединенных Штатах. Большинство исследований демонстрируют, что телемедицина как минимум не уступает медицине в условиях личного контакта пациента с врачом и показывает высокий уровень удовлетворенности пациентов и медицинских специалистов [3,4]. Некоторые исследования продемонстрировали более благоприятный исход лечения по сравнению с лечением при личном контакте пациента и врача [5]. Эти факторы усиливают заинтересованность в том, чтобы улучшить обеспечение медицинской помощью, объединяя телемедицину с традиционным очным способом лечения.

ТЕЛЕМЕДИЦИНА

Определения и история вопроса

Методы

В телемедицине используются различные технологии телекоммуникаций для оказания медицинской помощи. При этом есть два основных метода: синхронный и асинхронный формат. Пациент и консультирующий его специалист могут виртуально общаться синхронно или асинхронно. В первом случае применяется полностью интерактивная видео-технология в режиме реального времени. Во втором случае сохраняется и отправляется или пересылается медицинская информация, например, врачебные выписки, снимки и видеозаписи, которые позже будут изучены и интерпретированы специалистом. Этот последний метод еще называют «накопление-передача». Оказывая услуги в области телемедицины, в том числе в онкологии, можно использовать оба этих подхода, при этом, по необходимости, чередовать их с личными консультациями пациента врачом, либо обходиться без таковых. Физикальный осмотр можно также проводить удаленно, за исключением пальпации, и/или местный врач может проводить этот осмотр и передавать данные телеконсультанту или телеонкологу. С учетом того, какие профессиональные навыки необходимы для телеконсультаций, при обучении группы профессионалов по оказанию услуг в области телемедицины критически важен командный подход. А обучение принципам телемедицины пациентов и информирование их о том, чего можно ожидать от этого метода, делает более эффективным лечение, ориентированное на нужды пациента, и повышает вовлеченность последнего в лечение [6].

ТЕЛЕОНКОЛОГИЯ

Целесообразность

Прогнозируемый количественный недостаток врачей-онкологов в мире [7], старение населения [8] и документально подтвержденное географическое несоответствие распределения медицинских профессионалов в области онкологии и населения [9] делают необходимым внедрение и дальнейшее развитие услуг в области телеонкологии. Телемедицина в онкологии может применяться для более рационального перераспределения медицинских ресурсов там, где это необходимо. Преимущества телемедицины можно использовать в онкологии, чтобы минимизировать те потери, которые вызывают онкологические заболевания [10].

Примеры эффективных мероприятий в телеонкологии

В телеонкологии были изучены множественные аспекты лечения. На начальном этапе телеонкологию испытывали в формате видео в реальном времени с целью улучшить доступность к онкологическому лечению в сельских областях, где до этого стандартной процедурой было то, что врач-онколог и/или онкологическая бригада приезжает в сельский населенный пункт. Doolittle и коллеги [11-13] из Медицинского центра при Университете Канзаса продемонстрировали как эффективность, так и экономическую целесообразность такого подхода. С тех пор и другие участники процесса подтвердили эффективность данного метода и отметили высокую степень удовлетворенности пациентов и улучшение доступности к клиническим онкологическим услугам [14-16]. При более интенсивном применении телемедицины повышается экономическая эффективность [12,17].



Объединение услуг

Поскольку лечение онкологических пациентов требует многопрофильной команды, телекоммуникационные технологии предоставляют возможность такого межпрофессионального подхода. Сама технология хорошо приспособлена к тому, чтобы объединять услуги. В самом простом варианте большинство телеонкологических сеансов – это сочетание удаленных консультаций в режиме реального времени и в режиме «накопление-передача». Пациент при этом принимает участие в прямых видео-

конференциях и отправляет для интерпретации данные лабораторных анализов, лучевой диагностики и патоморфологического исследования в режиме «накопление-передача». На основе данного опыта Lopez et al [18,19] и Weinstein et al [20,21] продемонстрировали эффективность объединения телерадиологии, телепатоморфологии и телеонкологии в лечении рака молочной железы так же, как ранее была показана эффективность телелечения диабета [22], для улучшения доступности качественного лечения при объединении очного лечения (т.е. медицинских услуг, доступных на местах) и телеконсультаций.

Телегенетика в борьбе с раком

Полагаясь на опыт телегенетики в педиатрии, Программа телемедицины Аризоны (Arizona Telemedicine Program) [23] и другие [24] начали предоставлять телегенетические услуги городскому и сельскому населению. Авторитетные литературные источники, рассказывающие о телефонных генетических консультациях, дали прочное обоснование для расширения услуг телемедицины. При таком подходе удобно находить специалистов-генетиков, при этом отмечается высокая удовлетворенность пациентов [25-27].

Последние инновации

Среди услуг в области телеонкологии сейчас исследуются возможности удаленного контроля химиотерапевтического лечения [28,29]. Ограничением является физикальный осмотр, который можно полностью провести виртуально за исключением пальпации. Для проведения качественного виртуального физикального осмотра необходимо обучение. Сотрудничество и коммуникация с лечащим врачом по результатам физикального осмотра могут компенсировать невозможность провести пальпа-

цию виртуально. Некоторые программы полностью полагаются на результаты физикального осмотра, проведенного на месте [30-32]. Для динамического контроля состояния пациента, например, заживления ран, купирования симптомов и паллиативной помощи, могут применяться переносные, стационарные и мобильные технологии (см. ниже раздел «Мобильные приложения для онкологической помощи»).

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 5

Клинические онкологические исследования

Возможность принять участие в онкологическом клиническом исследовании у негородских пациентов часто довольно ограничена. Даже если пациенту не нужно далеко ехать для получения онкологического лечения, дополнительные временные требования, диктуемые клиническим исследованием и процедурой отбора, могут служить препятствием к участию в исследовании. 33 Используя телемедицину, можно дать возможность пациенту участвовать в исследовании, облегчив процедуры обследования [34], подписания согласия [35], участия [36] и последующего наблюдения [37], в том числе оценку и лечение симптомов [38].

ТЕЛЕПАТОМОРФОЛОГИЯ: ВАЖНЕЙШИЙ АСПЕКТ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Превращая патоморфологическое исследование в телепатоморфологическое

Исторически патоморфологическое исследование подразумевало микроскопическое исследование тканей с непосредственным присутствием человека, квалифицированного в микроскопическом исследовании, который с помощью микроскопического оборудования смотрит предметные стекла. Телепатоморфология меняет эту парадигму, позволяя удаленный просмотр микроскопических изображений. Таким образом убирается жесткая физическая привязка квалифицированных гистопатологов к предметным стеклам.

Один из примеров – это использование телепатоморфологии для быстрой оценки на месте (rapid on-site evaluation – ROSE). Метод ROSE с исследованием цитологических препаратов играет важнейшую роль в минимально инвазивных вмешательствах. Постановка точного диагноза часто требует дополнительного иммуногистохимического анализа. Кроме того, цитологические препараты должны содержать количество ткани, достаточное для молекулярного анализа. Необходимость точного диагноза вкупе с требованием достаточного количества ткани для молекулярного исследования лишней раз подтверждает нужность технологии ROSE, которая позволяет получить моментальную обратную связь при оценке качества образцов, забранных при минимально инвазивных вмешательствах.

Как правило, ROSE осуществляет лаборант или врач-патоморфолог, который должен приехать в то место, где происходит процедура. Количество проведенных процедур ROSE ограничено числом имеющихся лаборантов или врачей-патоморфологов, которые могут выехать к месту процедуры. В некоторых местах не хватает лаборантов и врачей-патоморфологов. В тяжелых случаях время процедуры ROSE может увеличиваться до нескольких часов, если место забора биоматериала труднодоступно. Время, затраченное на такую про-

цедуру, – это цена, которая платится за доступность. Лаборант или врач-патоморфолог, которые заняты такой сложной процедурой, не могут проводить все остальные процедуры. Поскольку технология ROSE обеспечивает мгновенный результат, синхронная телецитология (ТЦ) в режиме реального времени отвечает на эти вызовы.

Целесообразность

Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) разработал две крупных модели синхронных процедур ТЦ в режиме реального времени по технологии ROSE. Первая модель была опробована непосредственно на местах в наших сопутствующих центрах – там, где не хватало лаборантов и врачей-патоморфологов. MSKCC создал многочисленные пункты, где были доступны технологии интервенционной радиологии и эндоскопии. Объем процедур, однако, был недостаточным для того, чтобы оправдать физическое присутствие в центре лаборанта-патоморфолога. В результате решением вопроса стала ТЦ с помощью роботизированных микроскопов [39].

Вторая модель применялась в более центрально расположенных и крупных центрах, где были свои лаборанты и врачи-патоморфологи. Решением вопроса было внедрение ТЦ посредством потоковой видео-микроскопии с высоким разрешением. Такая модель ТЦ обеспечила более эффективное использование профессиональных ресурсов при применении ROSE [40].

Метод

В первой модели синхронной ТЦ в режиме реального времени лаборант-патоморфолог удаленно управляет роботизированным микроскопом, установленным в центре. Команда медиков-лаборантов, интервенционных радиологов и эндоскопистов может приготовить цитологические образцы, окрасить их и вставить в роботизированный микроскоп. А лаборант-патоморфолог может управлять роботизированным микроскопом и сообщать результаты исследования команде медиков, находящихся на месте процедуры.

Во второй модели синхронной ТЦ в режиме реального времени лаборант-патоморфолог ездит в центры проведения процедуры и оттуда управляет технологией потоковой видео-микроскопии с высоким разрешением. Лаборант-патоморфолог и его коллеги непосредственно на месте процедуры готовят цитологические образцы и размещают предметные стекла в роботизированном микроскопе, чтобы исследовать требуемую область. Полученные изображения в свою очередь пересылаются в центр, где находится врач-патоморфолог. Врач-патоморфолог по сути контролирует и координирует команду лаборантов-патоморфологов на местах посредством ТЦ. С использованием ТЦ создается более эффективный рабочий процесс, позволяющий увеличить производительность и шире удовлетворить потребность в проведении процедуры ROSE.

Оценка

В первой модели синхронной ТЦ в режиме реального времени с использованием роботизированных микроскопов результаты ее применения через 22 месяца в 439 случаях показали прекрасную корреляцию – 92,7% (407 из 439) случаев. Повышение адекватности (когда неполноценный образец превращался в полноценный) произошло в 6,6% (29 из 439) случаев. Снижения адекватности (когда полноценный образец превращался в неполноценный) практически не происходило, при самой точной оценке оно наблюдалось в 0,7% (3 из 439) случаев [39].

Во второй модели синхронной ТЦ в режиме реального времени с использованием потоковой видео-микроскопии с высоким разрешением результаты ее применения через 26 месяцев в 12949 случаях показали прекрасную корреляцию – 93,0% (12043 из 12949). Повышение адекватности (когда неполноценный образец превращался в полноценный) произошло в 6,7% (867 из 12949) случаев. Снижения адекватности (когда полноценный образец превращался в неполноценный) практически не происходило, при самой точной оценке оно наблюдалось в 0,3% (39) случаев [41].

Обе модели ТЦ демонстрируют, что снижение адекватности (когда полноценный образец превращался в неполноценный) происходит в минимальном количестве случаев. Снижение адекватности является клиническим критерием, поскольку в случае, если при подготовке образца неадекватный образец будет расценен как адекватный, это приведет к тому, что процедуру забора биоматериала прекратят, не получив адекватного образца из места патологии. Снижение адекватности приводит либо к задержке в постановке диагноза, либо к необходимости повторной процедуры.

Перспективы дальнейшего развития

Технология ROSE – это успешный пример применения синхронной телепатоморфологии. Сейчас готовится внедрение крупномасштабной асинхронной программы телепатоморфологии с целью получить второе мнение посредством цифровых технологий исследования стекол. Структуры здравоохранения, называемые патоморфологической консультационной площадкой, смогут загружать оцифрованные изображения предметных стекол, чтобы получить второе мнение для постановки диагноза. Быстрота и доступность такой технологии разрушает существующий шаблон работы патоморфологической службы, поскольку отпадает необходимость физической транспортировки и доставки предметных стекол и данных пациента. Международные организации, вероятно, больше всего выиграют от такой возможности. При этом экономится время, т.к. не требуется долгой доставки, а также не возникает законодательных и бюрократических препон, когда некоторые страны не разрешают отправлять предметные стекла за пределы своей страны. Подобная технология расширяет возможности для всех, кто хочет получить второе мнение по резуль-



В России одним из основоположников телемедицины в патоморфологии и онкологии является компания UNIM, успешно реализующая принцип «виртуального микроскопа» на базе собственного программного обеспечения с дистанционным привлечением известных российских и иностранных экспертов.

татам патоморфологического исследования.

МОБИЛЬНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

Приложение «Мобильное здоровье» (Mobile health, или mHealth) – это стремительно развивающийся важнейший онкологический инструмент, использующийся в диапазоне от профилактики [42] до паллиативной помощи [43]. Признавая желание онкологических пациентов улучшить свое самочувствие и сократить время пребывания в амбулаторных и стационарных медицинских учреждениях, mHealth стремится помочь пациентам чувствовать себя лучше и в тоже время находиться ближе к дому и жить нормальной жизнью. Переносные, стационарные и мобильные технологии можно использовать для домашнего контроля состояния здоровья, например, для динамического контроля заживления раны, купирования симптомов и паллиативной помощи.

Портативные устройства могут обеспечивать периодический или постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности. Температуру можно постоянно или периодически измерять посредством кожных датчиков, что позволяет своевременно заподозрить развитие лихорадки на фоне фебрильной нейтропении. Данные периодического измерения массы тела могут напрямую отправляться клинической команде.

Технология mHealth, как правило, привязанная к приложениям на смартфоне, позволяет писать и отправлять сообщения, что дает возможность пациенту быть вовлеченным в процесс, получать поддержку и советы [44,45]. Были разработаны мобильные приложения, помогающие изменить образ жизни, физическую активность и соблюдать режим лечения. Эти вспомогательные технологии могут также быть направлены на отдельные популяции, например, на пожилых людей [46]. Мобильные приложения обеспечивают врача инструментом, помогающим в лечении пациента. Разработки варьируются от приложений iPad для групповой терапии молодых

людей [47] с онкологическими заболеваниями до использования цифрового изображения на смартфоне для оценки состояния шейки матки после обнаружения патологии при скрининговом обследовании [48].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕЛЕОНКОЛОГИИ. СТРАТЕГИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ

Когда нужна телеонкология

Если ваше учреждение оказывает помощь пациентам из отдаленных населенных пунктов и требуются дальние поездки, можно попробовать виртуальное решение вопроса. Экономия времени на дорогу помогает снизить уровень стресса у врача и при этом повысить его клиническую продуктивность и благополучие. Нужно учитывать такие факторы, как расстояние между медицинским учреждением специалиста и местом консультации, частота поездок, экономия времени на поездку медицинской команды и пациента/его семьи, требуемые услуги и ваша способность удовлетворить эту потребность. Несмотря на то, что начальные затраты могут быть высоки, помните, что чем чаще используется эта технология, тем ниже стоимость одного сеанса [49].

Практическое применение

Практика телеонкологии должна придерживаться тех же профессиональных стандартов, которые применимы в обычной медицинской практике, в том числе ведение медицинской документации, которая является частью электронной медицинской карты пациента. С усовершенствованием технологии, ее удешевлением и оптимизацией стоимости использование наилучшей доступной вам технологии позволит вашей медицинской практике быть на переднем крае технологического развития. По мере внедрения телеонкологии в клиническую практику пересмотрите также и свою текущую практику личных контактов с пациентами. Внедрение аналогичных процессов поможет вам, минимизирует ошибки и улучшит качество помощи пациентам.

Обучение

Поскольку лишь немногие практикующие врачи знакомы с технологией телемедицины, обучение является важнейшим фактором. Телеконсультация – это не просто общение с пациентом в приложении FaceTime. Обучение технологии телемедицины необходимо для улучшения взаимопонимания, максимальной вовлеченности и для проведения качественного виртуального обследования. При наличии подходящих приложений единственным ограничением в виртуальном осмотре остается пальпация.

Возмещение стоимости

Правила возмещения стоимости затрат на телемедицину не являются одинаковыми в различных странах и даже внутри одной страны. Компенсация стоимости по-прежнему остается препятствием к расширению ее использования в клинической практике. Фактор возмещения стоимости может быть как ограничением, так и стимулом к применению технологии, в зависимости от того, в каком штате вы находитесь. Важно узнать и изучить правила, действующие в вашем штате. Например, система Medicare в США в своем решении относительно возмещения учитывает то, где находится пациент (то есть откуда идет запрос о телеконсультации). У пациентов, находящихся в районе, где есть недостаток медицинских профессионалов, больше шансов, что система Medicare покроет стоимость их телеконсультаций. Недостаток медицинских профессионалов может наблюдаться в больницах с неограниченным доступом, сельских клиниках и центрах здравоохранения федерального уровня. При том, что телеконсультант выставляет счет за консультацию, центр, делающий запрос о телеконсультации, может выставлять счет за использование их базы. Последнее может потребовать присутствия медицинского профессионала в центре, запрашивающем телеконсультацию. Требования системы Medicaid в каждом штате могут различаться. Ознакомьтесь с требованиями в вашем штате относительно перечня услуг, стоимость которых возмещается, специалистов, стоимость услуг которых покрывается, и о документах, которые могут быть необходимы для отчета. Всегда проверяйте условия страховки конкретного пациента. Даже если некоторые компании, особенно крупные, покрывают стоимость услуг телемедицины, страховка пациента может их не покрывать. Большинство услуг телемедицины для их возмещения требуют специальных кодов. Важно удостовериться, что при выставлении счета за медицинские услуги был использован правильный код или преобразователь кода. В некоторых штатах специалисты – не врачи также могут предоставлять услуги, которые покрываются страховкой. Если медицинский специалист решает не пользоваться возмещением по страховке, а выставить счет напрямую пациенту, может понадобиться, чтобы пациент подписал отказ от претензий.

Телеобразование

Помимо прочего, телемедицина способна поддерживать онкологов в сельских областях, обеспечивая им доступ к телеобразованию, поддерживая дух товарищества и оказывая помощь. Использование технологии для дистанционного образования хорошо налажено. Аналогично использованию в клинической практике удаленное обучение может быть организовано в синхронном, асинхронном или смешанном режиме. Для поддержания духа сотрудничества наиболее эффективным может быть синхронный или смешанный способ. Смешанный формат образовательных программ может включать просмотр записанных сеансов, после которого следует интерактивная сессия вопросов и ответов. Образовательная поддержка нужна не только в сельских или отдаленных регионах. С постоянно меняющейся структурой оказания медицинской помощи телеобразование может играть важнейшую роль в организации и поддержке рабочих онкологических коллективов как в городских, так и в сельских условиях, а также в мультидисциплинарном формате (например, онкология, поведенческая терапия и первичная медицинская помощь) в партнерстве с межпрофессиональными коллективами (например, врачи, медсестры, генетические консультанты, фармакологи и другие).

Мультидисциплинарные и межпрофессиональные онкологические советы

Советы как на тему конкретных онкологических заболеваний, так и на тему молекулярной онкологии организуются с целью собрать вместе медицинских специалистов, чтобы рассмотреть, обсудить и подготовить план лечения пациента. Хотя обычно такие мероприятия происходят на местах, использование технологий позволяет объединять на расстоянии специалистов в различных дисциплинах. Например, патоморфология и/или радиология могут «подкрепляться» телепатоморфологией и телерадиологией соответственно. Некоторые онкологические советы рассматривают возможность привлекать к обсуждению пациента и его родных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ

Технология обладает огромным потенциалом оптимизации медицинской помощи. В онкологии определенные услуги могут объединяться и сочетать очный и виртуальный формат. Медицинские специалисты могут виртуально сотрудничать на благо пациента, гарантируя не только мультидисциплинарный, но и межпрофессиональный подход к лечению. Телекоммуникационные технологии позволяют пациентам больше находиться дома, поскольку основное лечение выносится за пределы больниц и амбулаторных учреждений. Как и другие виды телемедицины, телеонкология обычно оказывается такой же эффективной, как и очная медицина, при этом уменьшая финансовые затраты и демонстрируя высокий уровень удовлетворенности пациентов.

Однако есть и препятствия для более широкого распространения телемедицины, в числе которых высокая стоимость технологий, неоднозначные правила оплаты и компенсации стоимости услуг, риски нарушения конфиденциальности данных и регулирование требований к лицензии на данные услуги на уровне штата. Несмотря на то, что смартфоны, интернет и мобильные телефоны доступны практически повсюду как в Соединенных Штатах, так и в мире, если мы хотим оказывать качественную медицинскую помощь всем нашим пациентам, нам нужно учитывать неравные возможности доступа к цифровым технологиям [50]. Неравенство возможностей доступа к цифровым технологиям ограничивает использование инновационных технологий и возможность изучать и понимать влияние этих инноваций в определенных популяциях, как правило, самых уязвимых [51]. Перевод медицинской документации в цифровой формат дает надежду на более эффективный обмен медицинской информацией и, как результат, предоставление правильного лечения в нужный момент для всех пациентов. Примером виртуального объединения электронной медицинской документации и диагностических инструментов могут служить пор-

тативные камеры, оборудованные надежным программным обеспечением для оценки изменений кожных покровов и высыпаний на фоне химиотерапии и лучевой терапии, а также интерактивные инструменты на основе компьютерных технологий, позволяющие в реальном времени оценить симптомы, возникающие на фоне противоопухолевого лечения. Эти диагностические инструменты можно использовать наряду с соответствующими образовательными медицинскими материалами для пациентов, когда это необходимо. И, наконец, при должном уровне развития технологии в какой-то момент образовательная информация, поступающая к пациенту, сможет автоматически приспосабливаться к уровню грамотности конкретного пациента на основе технологии распознавания речи. Возможность электронного обмена анонимизированной медицинской информацией может обеспечить беспрецедентный доступ к данным в масштабе популяции. Решение о том, какие данные являются важными, какие отличия являются существенными, в конце концов могут приниматься с помощью искусственного интеллекта, имеющего доступ к электронной медицинской документации, на основании

чего будет определяться тактика ведения пациента [52]. Возможности анализа больших данных вскоре могут начать играть видную роль в различных аспектах здравоохранения. С ростом наших возможностей анализировать данные и делать прогнозы будет все больше применяться и проверяться в режиме реального времени персонализированный подход к лечению. Технологии – это инструмент, позволяющий разгрузить врача и дать ему возможность уделять больше внимания ведению пациента. Мы сможем наблюдать улучшенную координацию медицинской онкологической помощи в сочетании со снижением финансовых и временных затрат, ранней диагностикой, повышением доступности лечения и медицинского просвещения и внедрением индивидуализированного лечения. Для достижения успеха необходимо сосредоточить внимание на развитии обучения и образования, на оптимизации возмещения стоимости услуг, а также уделять пристальное внимание имеющимся препятствиям, таким как неравномерность доступа к цифровым технологиям.

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb

15-16 МАРТА 2019
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК ЛЕГКОГО

www.rosoncweb.ru

СПИСОК КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОТКРЫТЫХ ДЛЯ НАБОРА ПАЦИЕНТОВ НА САЙТЕ АКИ

В рамках совместного проекта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Агентства Клинических Исследований (www.ctagency.ru) продолжает развиваться сервис по направлению пациентов на лечение с включением инновационных лекарственных препаратов в рамках клинических исследований, проводимых в ведущих онкологических клиниках России. В настоящее время на сайте АКИ уже представлена подробная информация о 24 исследованиях, открытых для набора пациентов. Онлайн-сервис позволяет практикующим врачам-онкологам легко подобрать подходящее исследование для своего пациента и предложить ему бесплатное обследование и лечение в специализированном лечебном учреждении без официального направления. Услуги по подбору пациентов в клинические исследования оказываются врачами на основании договора на оказание консультационных услуг. Уже 610 врачей из 60 городов России присоединились к данному проекту.

Список клинических исследований открытых для набора пациентов на сайте АКИ

Онкология

1. Рак почки

1. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению атезолизумаба (анти-PD-L1 антитело) в качестве адъювантной терапии у пациентов с почечноклеточным раком с высоким риском развития метастазов после радикальной нефрэктомии
2. Открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности применения препарата саволитиниба по сравнению с сунитинибом у пациентов с неоперабельным местнораспространенным или метастатическим мет-зависимым папиллярным почечно-клеточным раком

2. Гепатоцеллюлярный рак

1. Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации дурвалумаба (анти-PD1) и тремелимумаба (анти-CTLA) в сравнении с сорафенибом в качестве терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком

3. Рак мочевого пузыря / Уротелиальный рак

1. Международное рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности

терапии эрдафитинибом (FGFR-ингибитор) по сравнению со стандартной химиотерапией (доцетаксел или винфлулин) или терапией пембролизумабом у пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием болезни после первой линии химиотерапии и с наличием aberrаций в гене FGFR

2. Международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности терапии препаратом дурвалумаб (анти-PD-L1 моноклональное антитело) в комбинации с Бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) в сравнении с монотерапией БЦЖ у пациентов мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря с высоким риском рецидива, не получавших ранее БЦЖ терапию
3. Международное рандомизированное исследование III фазы по сравнению поддерживающей терапии авелумабом (анти-PD-L1 моноклональное антитело) в комбинации с наилучшей симптоматической терапией и наилучшей симптоматической терапией у пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком без признаков прогрессирования после завершения первой линии химиотерапии на основе препаратов платины

4. Рак предстательной железы

1. Международное клиническое исследование 2 фазы с целью оценки эффективности и переносимости нирапариба (PARP-ингибитор) у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПГЖ) и с наличием нарушений в генах системы репарации ДНК

5. Колоректальный рак

1. Международное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации энкорафениб (ингибитор BRAF) + цетуксимаб ± биниметиниб (ингибитор MEK) в сравнении с комбинацией иринотекан+цетуксимаб или FOLFIRI+цетуксимаб у больных метастатическим колоректальным раком с наличием мутации в гене BRAF V600E

6. Рак молочной железы

1. Рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы по оценке эффективности и переносимости неоадъювантной терапии комбинацией атезолизумаб (анти-PD-1), карбоплатин и наб-паклитаксел в сравнении с комбинацией карбоплатин+наб-

паклитаксел у пациенток с ранним или местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы

2. Международное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности атезолизумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов с быстро прогрессирующим метастатическим или неоперабельным местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы
3. Двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование III фазы препарата ипатасертиба в комбинации с паклитакселом в лечении пациентов с генными нарушениями PIK3CA/AKT1/PTEN в группе местнораспространенного или метастатического трижды негативного рака молочной железы или в группе гормон позитивного HER2-негативного рака молочной железы
4. Рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование III фазы по оценке эквивалентности лекарственных препаратов у пациентов HER2+ раком молочной железы II-III ст. с целью сравнения эффективности, безопасности и фармакокинетических свойств препарата HD201 (биоаналога трастузумаба) и Герцептина*
5. Многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности препарата олапариб в качестве монотерапии у пациенток с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA1/2
6. Рандомизированное исследование 3 фазы по оценке комбинации абемациклиба (ингибитор CDK) + стандартная гормонотерапия в сравнении со стандартной гормонотерапией в адъювантном режиме у больных ранним гормонозависимым раком молочной железы с высоким риском развития рецидива (N+) и отрицательным Her-2/neu статусом

7. Немелкоклеточный рак легкого

1. Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности неоадъювантной химиотерапии на основе препаратов платины в комбинации с атезолизумабом (анти-PD-L1) или плацебо у пациентов с операбельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) II, IIIA или IIIB (T3N2) стадии
2. Открытое рандомизированное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности адъювантной терапии алектинибом в сравнении с адъювантной химиотерапией препаратами платины у пациентов с ALK позитивным немелкоклеточным раком легкого IB-IIIА стадии после радикального хирургического лечения
3. Международное многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата MYL-1402O (биоаналог бевацизумаба) в сравнении с Авастином* в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IV
4. Международное многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата MB02 (биоаналога бевацизумаба) в сравнении с Авастином* в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IIIB/IV
5. Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности терапии препаратом лорлатиниб в сравнении с кризотинибом в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с транслокацией ALK гена
6. Международное рандомизи-

рованное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности терапии препаратом энсартиниб (X-396) в сравнении с кризотинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с транслокацией ALK гена

8. Мелкоклеточный рак легкого

1. Рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое международное исследование III фазы по изучению эффективности дурвалумаба или комбинации дурвалумаба с тремелимумабом в качестве консолидирующей терапии у пациентов с локализованным мелкоклеточным раком легкого I-III стадии, у которых отсутствуют признаки прогрессирования после завершения одновременной химиолучевой терапии (ADRIATIC)
2. Рандомизированное многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности ровалпитузумаба тезирин (антитело к DLL3 протеину) в сравнении с топотеканом у пациентов с распространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) с высокой опухолевой экспрессией DLL3 и с прогрессированием болезни после химиотерапии первой линии на основе препаратов платины

9. Рак шейки матки

1. Международное рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности адъювантной вакцинотерапии препаратом ADXS-001 у больных раком шейки матки, завершивших химиолучевое лечение

10. Рак щитовидной железы

1. Международное рандомизированное исследование 2-й фазы по изучению эффективности и переносимости левватиниба в дозовом режиме 20 мг и 24 мг у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом (131I)

В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП-2019 ДОБАВЛЕНО 11 НОВЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Премьер-министр России Дмитрий Медведев подписал распоряжение, утверждающее перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2019 год. Всего в список вошли 735 препаратов, в список ЖНВЛП добавлено 38 новых лекарств, из них, по словам вице-премьера Татьяны Голиковой, 11 онкологических препаратов.

В их число вошли:

ленватиниб	ипилимумаб	белимумаб,
атезолизумаб	вемурафениб	блинатумомаб
рибоциклиб	кобиметиниб	даратумумаб
лапатиниб	иксабепилон	митотан

НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ

ГЕМЦИТАБИН И НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

В Комбинированная терапия первой линии на основе гемцитабина и наб-паклитаксела может быть не хуже, чем все другие комбинации для лечения местнораспространенного или метастатического холангиоцеллюлярного рака. Такие выводы можно сделать из результатов исследования 2 фазы, несмотря на то, что исследование в целом было негативным.

В этом исследовании 2 фазы приняла участие 74 пациента. Средний возраст больных составил 62 года, большинство были женщинами (62%). У всех них была местнораспространенная или метастатическая верифицированная холангиокарцинома, ECOG 0-1, сумма баллов по шкале Child-Pugh менее 8. Пациенты получили в среднем 6 (1-18) курсов хими-

отерапии по схеме наб-паклитаксел 125 мг/м² день 1 + гемцитабин 1000 мг/м² дни 1,8,15 каждые 28 дней. Лечение продолжали до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Исследование не достигло первичной конечной точки: частота 6-месячной выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 61%, чего было недостаточно ни для того, чтобы подтвердить нулевую гипотезу (55%), ни для того, чтобы ее опровергнуть (70%). При медиане наблюдения в 10,2 месяца медиана ВБП составила 7,7 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – 12,4 месяца. Медиана времени до прогрессирования составила 7,7 месяца. Подтвержденные частота объективных ответов и частота

контроля болезни составили 30% и 66% соответственно. Отношения рисков для изменения концентрации онкомаркера СА 19-9 в плазме и медианы ВБП, равно как и медианы ОВ, составили 2,02 (P=0,10) и 1,54 (P=0,34) соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 степени были нейтропения (43%) и слабость (14%).

«Несмотря на то, что исследование не достигло первичной конечной точки, – пишут авторы в журнале JAMA Oncology, – уровни ВБП и ОВ были сравнимы с режимами на основе гемцитабина с цисплатином (исследование ABC-02) или оксалиплатином (исследование BINGO). Таким образом, мы считаем, что комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела

хорошо переносится и может быть альтернативой стандартным методам лечения распространенной холангиокарциномы». К примеру, такая терапия может подойти пациентам, которым противопоказаны препараты платины из-за нарушения функции почек.

Распространенный холангиоцеллюлярный рак – довольно агрессивный вид опухоли, медиана выживаемости при котором составляет около 12 месяцев. Пятилетняя выживаемость составляет примерно 5%. Стандартом химиотерапии первой линии считается гемцитабин в сочетании с препаратами платины, впрочем, эта комбинация обладает ограниченной эффективностью. Предклинические данные свидетельствуют, что

наб-паклитаксел может усиливать активность гемцитабина, ингибируя цитидин-деаминазу – фермент, который участвует в метаболизме гемцитабина. Предполагается, что это способствует тому, что активные метаболиты препарата накапливаются в опухоли.

Источники:

1. Vaibhav Sahai, et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma. A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online: August 30, 2018.

2. Neil Osterweil. Nab-paclitaxel/gemcitabine may be alternative treatment for cholangiocarcinoma. Oncology Practice. Published: August 31, 2018.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ИМЕЕТ ПРЕИМУЩЕСТВО В ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА. ИССЛЕДОВАНИЕ NEOCRTEC5010

В Китайские ученые в Journal of Clinical Oncology опубликовали результаты исследования 3 фазы, согласно которому неoadъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) при местнораспространенном плоскоклеточном раке пищевода имеет преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) по сравнению с оперативным лечением.

В исследовании NEOCRTEC5010 принял участие 451 пациент с потенциально резектабельным плоскоклеточным раком пищевода T1-4N1M0/T4N0M0. Они были рандомизированы в группы неoadъювантной ХЛТ (n=224) или только хирургии (n=227). В первой группе пациенты получали винорелбин 25 мг/м² внутривенно дни 1, 8 и цисплатин 75 мг/м² день 1 или 25 мг/м² дни 1-4 каждые 3 не-

дели до 2 циклов с одновременным облучением СОД 40 Гр, РОД 2,0 Гр 5 дней в неделю. В обеих группах пациентам была выполнена эзофагэктомия по McKeown или Ivor Lewis. Первичной конечной точкой была ОВ.

Уровень полных патоморфологических ответов в группе ХЛТ достиг 43,2%. По сравнению с группой хирургии в экспериментальной группе был выше уровень резекций R0 (98,4% против 91,2%; P=0,002). Однако стоит отметить, что только 185 из 224 пациентов (83%) в экспериментальной группе (ХЛТ) были в итоге прооперированы, но в анализ выживаемости вошли все рандомизированные больные. Медиана ОВ была выше в экспериментальной группе (100,1 против 66,5 месяца, отношение рисков 0,71;

P=0,025). То же касалось и медианы безрецидивной выживаемости при R0 резекциях (100,1 против 41,7 месяца; ОР 0,58; P<0,001). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 ст. в группе ХЛТ были лейкопения (48,9%) и нейтропения (45,7%). Частота встречаемости послеоперационных осложнений была примерно одинаковой, кроме аритмии, которая чаще встречалась при ХЛТ (13% против 4,0%; P=0,001). Периоперационная летальность составила 2,2% в группе ХЛТ и 0,4% в контрольной группе (P=0,212).

Результаты исследований, которые сравнивают ХЛТ и оперативное лечение при раке пищевода, очень противоречивы. Большинство исследований проводили в европейских странах, где чаще встречается

аденокарцинома пищевода-желудочного перехода, в то время как для азиатского региона более актуальна другая проблема. В Китае, например, более 90% больных раком пищевода имеют плоскоклеточный вариант. «В большинстве исследований доля пациентов с плоскоклеточным раком относительно невелика, – пишут авторы. – Обычно она не превышает 80 случаев в группе неoadъювантной ХЛТ – и так почти в каждом исследовании». Авторы выражают надежду, что результаты NEOCRTEC5010 помогут окончательно определить место ХЛТ в лечении плоскоклеточного рака.

Рак пищевода занимает 6 место в мире по распространенности. После оперативного лечения прогноз у пациентов с местнораспростра-

ненным раком остается плохим, 5-летняя выживаемость составляет 25%.

Источники:

1. Hong Yang, Hui Liu, Yuping Chen, Chengchu Zhu, Wentao Fang, Zhentao Yu, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology, 2018 Aug 8. Epub ahead of print. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1483.

2. Janelle Bradley. Surgery Preceded by Neoadjuvant Chemoradiotherapy Prolongs Survival in Patients with Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. Oncnet. Published: August 10, 2018.



12-13 АПРЕЛЯ 2019
МОСКВА

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
ОПУХОЛИ ЖКТ



www.russcoweb.ru

СТАДИРОВАНИЕ ПО AJCC-8 ДАЕТ БОЛЕЕ ТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЧЕМ AJCC-7

В исследовании, опубликованном в JAMA Surgery, было показано, что стадирование по недавно изданной American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8-й классификации TNM для рака поджелудочной железы имеет большую прогностическую значимость, чем 7-я версия.

В исследование вошли 1525 случаев из США и Европы. Всем пациентам выполнили панкреатодуоденэктомию по поводу нематастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в период с 2000 по 2015 гг. Пациенты ретроспективно были простадированы по TNM в соответствии с 7-й и 8-й версиями AJCC. Средний возраст больных составил 66 лет, 53% были мужчинами.

Распределение по стадиям выглядело следующим образом: стадия IA – 2,7% пациентов по 7-й версии и 7,7% пациентов по 8-й версии; стадия IB – 2,8% и 9,4% пациентов в соответствии с 7-й и 8-й версиями; стадия IIA – 13,1% и 1,4% соответственно; стадия IIB – 80,6% и 42,2% соответственно; стадия III – 0,8% и 39,2% соответственно. При оценке по 8-й версии TNM половина пациентов (50,8% – 774 человека) попали в другую стадию. Почти 12,0% (183 человека) получили более низкую стадию, 38,8% (591 человек) – более высокую.

Медиана общей выживаемости (ОВ) для всей когорты составила 24,4 месяца, 5-летняя выживаемость – 20,2%. При оценке по новой классификации уровень 5-летней выживаемости изменился при

стадии IA с 38,2% по 7-й версии до 39,2% по 8-й версии; при стадии IB – с 34,7% до 33,9% в соответствии с 7-й и 8-й версиями; при стадии IIA – с 35,3% до 27,6% соответственно; при IIB – с 16,5% до 21,0% соответственно; при стадии III – с 0% до 10,8% соответственно (P<0,001).

Среди пациентов с отсутствием вовлечения региональных лимфоузлов (N0; 18,6% популяции), T-стадия не оказывала влияния на выживаемость ни в 7-й, ни в 8-й редакции AJCC. По новой 8-й версии N-стадия значительно отличалась в плане выживаемости. Уровень 5-летней выживаемости составил 35,6% для N0, 20,8% для N1, 10,9% для N2 (P<0,001). При статистическом анализе соответствия прогностическая вероятность ОВ улучшилась с 0,55 в 7-й версии до 0,57

в 8-й версии. Значения площади под кривой графика зависимости чувствительности от частоты ложноположительных значений через 3 года после операции составили 0,56 в 7-й версии и 0,61 в 8-й версии, а через пять лет – 0,59 и 0,65 соответственно.

«Это исследование – первая попытка валидации новой системы, – пишут авторы исследования. – Когорта пациентов включала в себя как минимум 4 европейские страны и США. Возможными ограничениями данного исследования могут быть отсутствие единого стандарта хирургического вмешательства и патоморфологической оценки, что не может оказывать влияния на погрешность в оценке лимфоузлов, размеров опухоли и краев резекции».

Тем не менее, авторы заключают, что «8-я версия классификации TNM продемонстрировала более адекватное распределение по стадиям с небольшим увеличением прогностической значимости стадирования среди пациентов, которым делали резекцию протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Пересмотр T-стадирования оказался прогностически не значимым, в то время как пересмотр N-стадии значительно влияет на выживаемость».

Источники:

1. Matthew Stenger. Assessment of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System in Cohort With Resected Pancreatic Cancer. The ASCO Post. Published: October 12, 2018.
2. Stijn van Roessel, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer. JAMA Surg. Published online October 3, 2018.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОЗДНЕГО РЕЦИДИВА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА ПОСЛЕ КУРАТИВНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Китайские ученые опубликовали в журнале JAMA Surgery результаты ретроспективного исследования, согласно которому мужской пол, цирроз и некоторые агрессивные характеристики первичного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) могут быть независимыми факторами риска позднего рецидива после куративного лечения. Активное наблюдение и повторное потенциально куративное лечение, напротив, связаны с улучшением общей выживаемости у этих пациентов.

В это исследование включили 734 пациента, которые жили без признаков болезни на протяжении 2 лет после куративной резекции ГЦР, выполненной в 2001-2015 гг. Средний возраст пациентов составил 51 год, 88,8% были мужчинами. Медиана наблюдения составила

78,0 месяца. Поздний рецидив был зарегистрирован у 303 пациентов (41,3%). Многофакторный анализ показал, что мужской пол (отношение рисков 1,37; p=0,04), цирроз (ОР 1,42; p=0,008), множественные опухоли (ОР 1,56; p=0,006), сателлитные новообразования (ОР 1,59; p=0,004), опухоль более 5 см (ОР 1,49; p=0,009), макроскопическая сосудистая инвазия (ОР 4,63; p<0,001) являются независимыми факторами риска позднего рецидива.

Среди пациентов с поздними рецидивами у 273 (90,1%) был отмечен только внутривенный рецидив, у 30 (9,9%) – и внутри-, и внепеченочный рецидив. Только внепеченочные рецидивы не встречались вовсе. Потенциально куративное лечение получили 165 пациентов (54,5%), включая повторные резек-

ции, трансплантацию и местную абляцию.

Многофакторный анализ показал, что независимыми прогностическими факторами общей выживаемости у пациентов с поздними рецидивами (лучше/хуже) были динамическое наблюдение (ОР 0,47; p=0,001), цирроз (ОР 1,38; p=0,02), портальная гипертензия (ОР 2,42; p<0,001), значение по шкале Чайлда-Пью В или С (ОР 1,38; p<0,001), стадия В по шкале Barcelona Clinic Liver Cancer (ОР 1,30; p=0,04) и С (ОР 2,04; p<0,001) и последующее потенциально куративное лечение (ОР 0,44; p<0,001).

«Интересно, – пишут исследователи, – что наши результаты показали, что пол пациента – независимый фактор риска позднего рецидива ГЦР. Предыдущие работы указы-

вают на то, что мужчины в 3-8 раз чаще болеют ГЦР, чем женщины, и эта разница может быть обусловлена половыми гормонами. Гендерные различия в частоте поздних рецидивов, которые часто связаны с мультицентрическим происхождением ГЦР, вторят этому тренду: поздние рецидивы у мужчин встречаются чаще. Такая значительная разница может быть поводом для более активного наблюдения у пациентов мужского пола в позднем периоде после резекции, как уже однажды предлагали Cucchetti с соавторами. Кроме того, эти данные позволяют предположить, что необходимы дальнейшие исследования, которые могут оценить потенциальный выигрыш от адьювантного гормонального лечения (например, тамоксифена) в отношении предотвращения

рецидивов у женщин с ГЦР». Кроме того, авторы исследования пришли к выводу, что выявленные характерные особенности поздних рецидивов предполагают, что по прошествии 2 лет после оперативного лечения нужно продолжать активное динамическое наблюдение за печенью. Активное наблюдение увеличивает шансы пациентов на потенциально куративное лечение, что связано с увеличением общей выживаемости у пациентов с поздними рецидивами ГЦР.

Источники:

1. Xin-Fei Xu, et al. Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. A Multicenter Study From China. JAMA Surg. Published online: November 7, 2018.
2. Matthew Stenger. Risk Factors for Late Recurrence After Resection for Hepatocellular Carcinoma. ASCO Post. Published: November 16, 2018.

СОРАФЕНИБ В КОМБИНАЦИИ С ТОПОТЕКАНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ. ИССЛЕДОВАНИЕ TRIAS

По данным исследования 2 фазы, добавление сорафениба к топотекану на 40% снижает риск прогрессирования у пациентов с платинорезистентным рецидивом рака яичников.

В двойном слепом рандомизированном исследовании 2 фазы TRIAS приняли участие 172 пациентки с платинорезистентным рецидивом рака яичников, которые получили не более 2 линий химиотерапии. Они были распределены в соотношении 1:1 в группу топотекана 1,25 мг/м² в/в, дни 1-5 и плацебо или в группу топотекана и сорафениба 400 мг дважды в день, дни 6-15, каждые 21 день до 6 циклов. Далее пациентки получали поддерживающую терапию сорафенибом или плацебо до 1 года. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (если пациенты получили хотя бы одно введение по данной схеме).

По окончании запланированного объема химиотерапии 42% больных в группе сорафениба и 38% в группе плацебо получали под-

держивающую терапию. В группе сорафениба медиана ВВП составила 6,7 месяца против 4,4 месяца в группе плацебо (отношение рисков 0,60; p=0,0018). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17,1 месяца против 10,1 месяца соответственно (ОР 0,65; P=0,017). После завершения исследования по причине прогрессирования заболевания 97% пациенток в группе сорафениба и 91% в группе плацебо получили последующие линии терапии. Для пациенток, которые получали данное лечение в качестве 2 линии, отношение рисков ВВП и ОВ в группе сорафениба и в группе плацебо составило 0,47 (P=0,005) и 0,70 (P=0,19) соответственно. Для последующих линий ОР ВВП и ОВ составило 0,70 (P=0,11) и 0,61 (P=0,043).

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. были лейкопения (69% в группе сорафениба и 53% в группе плацебо), нейтропения (55% против 53%), тромбоцитопения (28% против 22%). Серьезные нежелательные явления были

зарегистрированы у 59% пациентов в группе сорафениба и 51% в группе плацебо. В группе сорафениба зарегистрировано 4 летальных случая (5%): диспноэ и плохой общий соматический статус, септический шок, асцит и диспноэ, перфорация сигмовидной кишки. В группе плацебо таких случаев было 7 (8%): у двоих пациенток – эмболия легочной артерии, еще у двоих – прогрессирование заболевания, и по одному – септическая лихорадка, плеврит, кахексия. В группе сорафениба чаще отмечали явления ладонно-подошвенного синдрома 3 ст. (3 [13%] против 0 пациентов) и алопеции 2 ст. (24 [29%] против 12 [13%]).

«Результаты этого исследования не только поддерживают концепцию о необходимости поддержки стандартного лечения антиангиогенными препаратами во время и после химиотерапии, которая была построена на основе клинического опыта применения бевацизумаба, – комментируют оригинальное исследование Gabriella Ferrandina

и Giacomo Corrado из Università Cattolica Sacro Cuore (Рим, Италия), – но и впервые предполагают, что мы еще можем влиять на ОВ у этих платинорезистентных пациенток с плохим прогнозом». Дальнейший шаг – нужно выявить когорту больных, которые получат максимальную пользу от добавления сорафениба. Это избавит других пациенток от нежелательных явлений лечения, которое им не принесет много пользы.

Источники:

1. Radoslav Chekerov, et al.

Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology. Published: August 9, 2018.

2. Gabriella Ferrandina, Giacomo Corrado. Treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. The Lancet Oncology. Published: August 9, 2018.

3. Matthew Stenger. Adding Sorafenib to Topotecan in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. The ASCO Post. Posted: August 21, 2018.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва, Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncology.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 1. 2019 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.