

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ В ОБЛАСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ НА ТЕРРИТОРИИ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Л.А. Коломиец^{1,2}, С.Э. Красильников^{3,4,17}, Н.Э. Мусаева⁵, Д.Ю. Юкальчук⁶,
О.Н. Чуруксаева¹, Л.Д. Жуйкова¹, Н.М. Чернорубашкина⁶, Л.А. Таширева¹,
М.А.-К. Ходжахова⁷, О.В. Жаркова⁸, Е.Н. Александрова⁹, В.Н. Журман^{10,11},
А.А. Гречкина¹⁰, В.Г. Сисакян^{4,12,17}, Д.О. Павлова¹², Э.М. Пшевлоцкий¹³,
А.А. Гофман¹⁴, А.В. Тархов¹⁵, А.В. Терещенко¹⁵, Н.А. Бюксель¹⁵,
А.А. Филиппов¹⁵, Д.Н. Кушлинский¹⁶

НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²

НИИ онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск, Россия³

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия⁴

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»,
г. Красноярск, Россия⁵

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия⁶

ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»,
г. Кемерово, Россия⁷

ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер», г. Петропавловск-Камчатский, Россия⁸

ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», г. Якутск, Россия⁹

ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток, Россия¹⁰

ГБ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Владивосток, Россия¹¹

ГБУЗ «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск, Россия¹²

БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Россия¹³

КБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия¹⁴

МБУЗ Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск, Россия¹⁵

КГБУЗ Клинический краевой центр онкологии, г. Хабаровск, Россия¹⁶

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
г. Новосибирск, Россия¹⁷

Введение

7 октября 2022 г. в Новосибирске проведено региональное Совещание компании Эйсай в рамках проекта медицинского отдела “Eisai Virtual Oncology Key Experts (EVOKE) Academy” «Рак эндометрия (РЭ)» с участием специалистов здравоохранения Сибири и Дальнего Востока – онкологов, онкогинекологов, химиотерапевтов. Целями совещания были обсуждение вопросов эпидемиологии РЭ в регионе; маршрутизации больных; анализа результатов системной терапии РЭ; последних данных применения исследований комбинированной иммуно-таргетной терапии РЭ; использования клинических и патоморфологических критериев, определяющих подходы к терапии РЭ; представление и обсуждение промежуточных итогов анализа обобщенного опыта применения комбинации левватиниба и пембролизумаба у больных РЭ в условиях реальной клинической практики на территории Сибири и Дальнего Востока; обсуждение дальнейшего развития региональных проектов по оптимизации лечения РЭ.

Злокачественные опухоли репродуктивной системы – наиболее часто встречающиеся новообразования у женщин, причем из 9,23 млн новых случаев рака у женщин более 1,39 млн приходится на долю гинекологического рака. Абсолютная смертность от онкологических заболеваний будет расти из-за роста численности населения планеты и увеличения продолжительности жизни. По прогнозу GLOBOCAN на 2035 г. заболеваемость гинекологическими злокачественными новообразованиями (ЗНО) составит: рак шейки матки (РШМ) – 736 тыс.; рак тела матки (РТМ) – 541 тыс.; рак яичников (РЯ) – 404 тыс.; всего – около 1 млн 681 тыс.; смертность: от РШМ – 428 тыс.; от РТМ – 138 тыс.; от РЯ – 268 тыс.; всего – 834 тыс. В мире в структуре онкологической заболеваемости РТМ находится на 6-м месте, удельный вес (УВ) – 4,5 %, в структуре смертности – на 12-м месте (УВ – 2,2 %). Заболеваемость РТМ в 2020 г. в России составила 19,7 на 100 тыс. населения, из которых 1,5 приходится на возрастную группу от 15 до 39 лет; смертность – 3,9 и 0,23 на 100 тыс. населения соответственно.

При анализе качества и уровня онкологической помощи следует учитывать, что плотность населения Сибири и Дальнего Востока является самой низкой в России: Сибирь – 3,9 человека на 1 км², Дальний Восток – 1,2, Российская Федерация (РФ) – 8. В Сибирском федеральном округе (СФО) наблюдается стабильность показателя заболеваемости РТМ в старших возрастных группах (75 и более лет) на фоне повышения его в возрасте старше 34 лет. Увеличилась заболеваемость РТМ у женщин репродуктивного возраста (30–49 лет). В СФО в 2021 г. зарегистрировано улучшение выявляемости РТМ на ранних стадиях (82,5 %), снижение запущенности (6,8 %), одногодичной

летальности (7,5 %). Однако показатели в СФО и на Дальнем Востоке остаются хуже, чем в среднем по РФ: активная выявляемость составляет 27,4 % против 31,2 %; заболеваемость РТМ в 2021 г. в СФО составила 17,9 % против 16,4 % по РФ, в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) она несколько ниже – 14,2 %; смертность от РТМ в 2020 г. в СФО достигла 4,4 %, в ДФО – 3,7 %, в то время как в РФ в целом – 3,8 %. Наиболее неблагоприятные регионы по заболеваемости РТМ – Алтайский край (18,7 %), Республика Хакасия (21 %), Иркутская область (19,3 %); по смертности – Кемеровская область (5,3 %), Красноярский край (5,3 %), Еврейская автономная область (7,0 %).

Соотношение смертность/заболеваемость для РТМ в 2020 г. в мире составило 0,23, в РФ – 0,27, в СФО – 0,31, в ДФО – 0,33. В 2020 г. ограничительные мероприятия в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказали негативное влияние на состояние онкологической помощи в регионе. Анализ свидетельствует о недостаточном выявлении ЗНО. В структуре заболеваемости женского населения Томской области РТМ занимает 5-е место (УВ – 5,8 %), в структуре смертности – 10-е место (УВ – 4,5 %). В Томской области за 2016–2020 гг.: косвенный ущерб DALY составил 4053,87 абсолютных единиц в связи со смертностью и инвалидизацией населения от РТМ с максимальными потерями в возрасте старше трудоспособного; прямые затраты составили 159,7 млн руб. по стационарной помощи (2179 случаев) и 11,5 млн руб. – по амбулаторной (29 849 случаев) с ростом затрат в динамике на 38,5 %. Наибольший УВ среди методов лечения имеет хирургический – 65,7 %. Отмечено снижение УВ комбинированного лечения – с 52 до 32,6 %.

Терапевтические режимы в лечении РЭ

В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2022) по РЭ в качестве терапии 1-й линии распространенного (метастатического) РЭ предлагается комбинация карбоплатина с паклитакселом. По данным исследований, частота объективных ответов (ЧОО) на данной комбинации достигает примерно 53 %. При непереносимости паклитаксела можно выбрать опцию доксорубицина с цисплатином, на которой ЧОО – 43 %. К стандартной схеме можно добавить трастузумаб в случае HER-2/неу положительного РЭ серозного типа (выживаемость без прогрессирования в общей популяции составляет ~12,6 мес). Если серозный вариант РЭ имеет отрицательный статус HER-2/неу, к дуплету карбоплатина с паклитакселом добавляют бевацизумаб (ЧОО – 75 %, ВВП – 13,7 мес). До начала 2-й линии терапии определяют микросателлитную нестабильность (МСН), и при высокой степени назначается ингибитор контрольных точек (ИКТ) пембролизумаб в монотерапии, при отсутствии – иммуно-таргетная комбинация

ленватиниба с пембролизумабом. Важное значение имеет наличие прогрессирования у пациентки, уже получившей комбинированное лечение, – в таком случае определяется длительность периода времени после комплексного лечения: если он менее 6 мес – определяется МСН, и по результатам назначается либо монотерапия пембролизумабом, либо комбинация ленватиниба с пембролизумабом; если более 6 мес – показано возвращение к химиотерапии 1-й линии.

Для 2-й линии нет стандартов терапии – недостаточно опубликованных данных, содержащих рандомизированные клинические исследования. При этом частота ответов на 2-й линии колеблется от 4 до 25 %. Иммуноterapia представляется перспективным направлением лечения РЭ, так как частота встречаемости МСН в нозологии РЭ самая высокая среди других ЗНО – около 30 %. Это обусловило включение РЭ в исследование KEYNOTE-158 II фазы, в котором анализировалась эффективность пембролизумаба в качестве терапии ЗНО с МСН. В группе эндометриального рака ЧОО во 2-й линии составила 57,1 %, медиана ВВП (мВВП) – 25,7 мес, годичная выживаемость до прогрессирования – 58,4 %, регистрировались и полные ответы. Исследование 204 показало неоднозначные результаты по применению ленватиниба во 2-й линии терапии РЭ в зависимости от порогового уровня ангиопоэтина-2. В исследовании KEYNOTE-146/111 (1b II фазы) изучали уже комбинированный режим иммуно-таргетной терапии (ленватиниб с пембролизумабом). Комбинация продемонстрировала свою высокую эффективность и хороший профиль безопасности на когорте РЭ (мВВП 5,4 мес; ЧОО 36–38 %; мОВ 16,4 мес, первый эффект от терапии наблюдался в течение месяца). Исследование KEYNOTE-775 III фазы имело группу сравнения в виде терапии по выбору врача (ТПВ), в общей когорте больных с МСН оказалось около 16 %. В результате показатели мВВП составили 6,6 мес для комбинации и 3,8 мес – для ТПВ; мОВ во 2-й линии – 17,5 мес для ленватиниба с пембролизумабом и ТПВ – 12 мес. Данные подгруппового анализа позволили сформулировать гипотезу о нивелировании пользы от назначения ленватиниба с пембролизумабом в группе с предшествующей терапией на основе препаратов платины в объеме более одной линии.

Изучение показателей качества жизни (КЖ) продемонстрировало отсутствие негативного влияния на них лечения РЭ комбинацией ленватиниба и пембролизумаба. Комбинированная опция имела значимый успех и получила ускоренное одобрение как в США, так и в России. С июня 2020 г. началось активное использование этой комбинации. Обновленные данные по ее применению в нашей стране также демонстрируют высокие показатели эффективности и хорошей переносимости.

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом: мнения экспертов и региональный опыт применения

Комбинацию ленватиниба с пембролизумабом рекомендуется назначать как можно раньше. Из-за низкого уровня выживаемости пациентов во 2-й линии терапии. Предполагают, что комбинация покажет аналогичную эффективность и безопасность и в 1-й линии, так как в ходе многочисленных исследований и при ЗНО отмечено, что если есть ответ на терапию во 2-й линии, он «переходит» и в 1-ю линию. Эксперты уверены, что при назначении ленватиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии у больных РЭ ответ на лечение будет лучше, чем при использовании данной опции во 2-й линии. Кроме того, 2-я линия химиотерапии обладает высокой кардиотоксичностью, так что на данный момент более безопасной альтернативы, чем режим ленватиниб + пембролизумаб, не представлено.

Нередко у пациенток, получивших полноценный курс лечения начальных стадий РЭ, возникает рецидив заболевания. Прогноз течения РЭ возможен на основании следующих факторов риска: наличие стромальной или лимфоваскулярной инвазии, вовлечение в процесс параметрия, степень дифференцировки опухоли, распространение опухоли на нижний сегмент матки, размер опухоли, количество удаленных ЛУ при лимфаденэктомии.

Прогноз у пациенток с прогрессирующим РЭ крайне неблагоприятен. Наиболее частые локализации метастазов – легкие, кости, печень, головной мозг, парааортальные лимфатические узлы (ЛУ); к редким локализациям относят брюшную стенку, port-site метастазы. Тактика лечения зависит от локализации рецидива, срока возникновения, проведения лучевой терапии на данную зону в анамнезе, гистологического типа опухоли. При изолированном рецидиве возможно хирургическое вмешательство, в других случаях применяют лучевую терапию, системную химиотерапию (эффективность порядка 40 %; максимальная выживаемость до 40 мес), а также современные комбинированные иммуно-таргетные схемы лечения, дающие более значимые результаты (ответ на пембролизумаб при МСН и дефиците репарации генов достигает 52 %; контроль над болезнью – до 73 %).

Факторами, определяющими назначение комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациенток с рецидивирующим РЭ, являются: проведенный курс системной химиотерапии; отсутствие необходимости в лучевой терапии или хирургическом лечении; отсутствие МСН и дефицита в системе репарации генов. При этом не имеют значения стадия РЭ, гистологический тип, степень злокачественности и какой рецидив или прогрессирование по счету. Предикторы эффективности применения ленватиниба с пембролизумабом основываются на механизме действия каждого препарата. Ленватиниб, являясь тирозинкиназным

ингибитором (ТКИ), приводит к изменению состава микроокружения опухоли, снижению популяции моноцитов и макрофагов и подготовке «почвы» для действия пембролизумаба (ИКТ) – смены «неэффективных» инфильтрирующих Т-лимфоцитов на цитотоксические, воздействующие на опухолевый очаг. Показано, что комбинация иммуно-таргетных препаратов влияет не только на микроокружение, но и на сами опухолевые клетки путем выключения гамма-интерферонового сигнального пути, участвующего в выбросе цитокинов, поляризующих иммунную систему в опухолевом микроокружении. Резистентность к иммунотерапии является главным препятствием на пути к эффективному ответу на лечение и подчёркивает роль интерферона-гамма в реактивации антиген-специфических клеток.

Ингибирование левватинибом FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor; рецептор фактора роста фибробластов) реактивирует сигнальный путь интерферона-гамма JAK/STAT в опухолевых клетках, что увеличивает экспрессию PD-L1 (Programmed cell death – ligand 1; лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1). Основными клетками, которые могут быть причиной отсутствия эффекта комбинации, являются Т-регуляторные лимфоциты. К возможным подходам поиска маркеров эффективности левватиниба с пембролизумабом у больных РЭ относят два пути: анализ по фиксированным образцам опухолевой ткани у больных с хорошим и плохим ответами на комбинацию соответственно. В первом варианте (хороший ответ) можно оценить параметры микроокружения – субпопуляционный состав и функциональное состояние цитотоксических и регуляторных Т-лимфоцитов; поляризацию макрофагов. Во втором варианте (плохой ответ) – выполнить пространственный анализ транскриптома, включая поиск дифференциально экспрессирующихся генов; изучение генов, сопряженных с иммунной системой. Существует потребность в создании подходов для более точного выделения из популяции больных РЭ тех, кому она принесет максимальную пользу. Накоплено достаточно данных, которые могут стать отправной точкой в исследованиях, посвященных этой проблеме.

В Сибири и на Дальнем Востоке на базе онкологических учреждений проведено исследование по эффективности комбинации левватиниба с пембролизумабом на основании обобщенных клинико-морфологических данных 29 больных с прогрессирующим или метастатическим РЭ, получавших иммуно-таргетную терапию этой комбинацией. Средний возраст включенных пациенток составил 63,1 года; в 93,1 % случаев ECOG 0–1, стадия FIGO I – 34,3 %, II – 13,7 %, III – 24,1 %, IV – 27,5 %; эндометриодная аденокарцинома – 93,2 %, серозная – 6,8 %; по степени дифференцировки в 70 % случаев G2–3; у 62 % пациенток отмечалась

инвазия более чем половины миометрия, у 41 % больных не было данных о лимфоваскулярной инвазии; наличие рецепторов к эстрогенам отсутствовало практически у половины когорты. Хирургическое лечение проводилось всем больным, но не у всех оно было радикальным. Адьювантная лучевая терапия осуществлялась у 55 % пациенток, химиотерапия – менее чем у 50 %. Прогрессирование наблюдалось в 96 %, причем у 31 % было зафиксировано более четырех случаев прогрессирования заболевания. Частота предшествующей линии химиотерапии составила у 41 % 1–2 линии, больше трёх линий – 58 %. Локализация метастазов: тазовые ЛУ – 31 %, парааортальные ЛУ – 31 %, отдалённые ЛУ – 37 %. Поражение легких, костей, а также канцероматоз выявлялись у 25 – 40 % пациенток. Местный рецидив наблюдался в 27 % случаев. Эффективность комбинации: частичный ответ – 24,1 %, стабилизация – 68,9 %, прогрессирование процесса – 6,8 %. Медиана длительности ответа на данную схему – 6,02 мес, редукция дозы потребовалась в 24,1 %, без потребности во временной отмене препарата. Наиболее частыми НЯ были слабость (48,3 %), артериальная гипертензия (37,9 %), снижение аппетита (37,9 %), изменение голоса (20,6 %) и гипотиреоз (13,7 %). В результате мВБП для больных РЭ с длительностью ответа (ДО) более 6 мес на иммуно-таргетную терапию не достигнута, мВБП для больных РЭ с ДО менее 6 мес составила 4 мес. У больных с прогрессирующим РЭ с низким уровнем экспрессии рецепторов к стероидным гормонам на иммуно-таргетную терапию ДО не достигнута, с высоким уровнем экспрессии медиана ДО – 3,5 мес ($p=0,025$). У больных с прогрессирующим РЭ без метастазов в тазовых ЛУ медиана ДО на иммуно-таргетную терапию составила 8 мес, с метастазами – 3,5 мес; без метастазов в парааортальных ЛУ, костях – 8 мес; с метастазами в парааортальных ЛУ, костях – 5 мес. Таким образом, критерии для назначения иммуно-таргетной терапии, по данным исследования пациенток из Сибири и с Дальнего Востока, схожи с мировыми: эндометриодная, серозная, светлоклеточная карцинома, микросателлитный статус не MSH-H/dMMR, прогрессирование на предшествующей химиотерапии, при отсутствии показаний к хирургическому или лучевому лечению.

Авторы выделили ряд вопросов, требующих научных, методических и организационных решений на уровне системы здравоохранения: место иммуно-таргетной терапии в лечении распространенного и метастатического РЭ, факторы прогноза эффективности иммуно-таргетной терапии РЭ (клинические, молекулярно-генетические, иммунологические). На данный момент комбинация левватиниба с пембролизумабом является официальной рекомендацией при прогрессирующем РЭ в качестве 2-й линии и представляется достаточ-

но доступной в реальной клинической практике врача-онколога на всей территории Сибири и Дальнего Востока. Она позволяет контролировать прогрессирующий РЭ после платиносодержащей химиотерапии. Однако требуются дальнейшие исследования по поиску факторов прогноза эффективности данного метода лечения.

Нежелательные явления противоопухолевого лечения

Отдельного внимания заслуживает тактика ведения пациенток с нежелательными явлениями (НЯ) комбинированной терапии. В качестве стандарта в процессе иммунотерапии проводится эндокринологическое обследование: анализы гормонов щитовидной железы (ЩЖ), ультразвуковая диагностика ЩЖ. Наиболее частыми НЯ являются слабость, костно-мышечная боль, артериальная гипертензия, диарея, гипотиреоз, снижение аппетита, тошнота и другие диспепсические явления, снижение веса, головные боли. Из НЯ 3–4 степени чаще всего развиваются артериальная гипертензия, слабость. Большинство НЯ происходит в первые 2 мес.

Коррекция НЯ предполагает снижение дозы или временную отмену ленватиниба, так как из комбинации он является более вероятным источником токсичности и его эффективность сохраняется даже при редукции дозы. При необходимости отменяется пембролизумаб. Не рекомендуется снижение стартовой дозы ленватиниба из-за меньшей эффективности, но не меньшей токсичности. В случае артериальной тромбоэмболии требуется полная отмена ленватиниба. Знание о сроках НЯ и способах управления ими позволит сохранять противоопухолевый контроль. Необходимо контролировать артериальное давление, параметры печеночной функции, протеинурию, тиреотропный гормон до начала приема ленватиниба и проводить в ходе лечения мониторинг данных показателей.

Нерешенные вопросы иммуно-таргетной терапии РЭ

Несмотря на значительный прогресс в вопросах 1-й и 2-й линий терапии РЭ, появления современных иммуно-таргетных методов лечения, доказавших высокую эффективность и относительно хорошую безопасность, нерешенными остаются проблемы маршрутизации и длительного контроля состояния пациенток, особенно в отдаленных от центра регионах. Многие зависят от организации онкологической помощи, которая, к сожалению, значительно отличается в разных субъектах РФ на территории Сибири и Дальнего Востока. Основные сложности заключаются в отслеживании пациента, получающего лечение за пределами онкологического лечебно-профилактического учреждения, ставшего начальной точкой при назначении терапии. Не всегда представляется возможным мониторить такого больного с соблюдением

положенных сроков контроля и объема инструментальных и лабораторных показателей. И не всегда в ведении больных РЭ участвуют онкологи, что ведет к возможному несвоевременному выявлению прогрессирования заболевания с задержкой или отсутствием назначения системной терапии.

Достаточно хорошо развита маршрутизация онкологических больных в Иркутске: между хирургическими и химиотерапевтическими отделениями налажена четкая преемственность, вопрос тактики ведения больной обсуждается по результатам стадирования, морфологического и молекулярно-генетического исследования на онкологическом консилиуме. Специалисты используют телемедицинские консультации, посредством которых многие вопросы согласуются с областным онкологическим диспансером, химио- и радиотерапевтами. По мультидисциплинарному заключению пациентка направляется либо в центр лучевой терапии, либо в отделение химиотерапии. В дальнейшем больные наблюдаются по месту жительства и при необходимости отправляются в областной онкодиспансер.

Нехватка врачей-онкологов в диспансерах обуславливает сложности контроля НЯ на назначаемых лекарственных схемах. Знаниями о НЯ любой степени тяжести и способах их контроля должен обладать онколог, что позволит своевременно купировать развивающиеся осложнения, предотвращать более тяжелые события с потерей опции терапии. В связи с этим еще до начала лечения пациенток следует тщательно обследовать на наличие коморбидного фона, в особенности – артериальной гипертензии, и стабилизировать их состояние по их сопутствующим заболеваниям. Это является решающим условием для успешного лекарственного лечения ЗНО, в особенности при назначении иммуно-таргетной терапии. В случае НЯ онколог может направить пациентку к смежным профильным специалистам, которые могут рекомендовать редукцию дозы или отмену противоопухолевой терапии, в зависимости от тяжести НЯ. Пациенток и их родственников необходимо заранее информировать о возможных побочных эффектах, мотивировать на ведение дневников самоконтроля и своевременного сообщения врачу о возникновении НЯ.

Трудности организационного и финансового характера не всегда позволяют выбрать самую эффективную опцию в лечении больных прогрессирующим РЭ, в результате чего показатели ВВП и ОВ могут значительно отличаться от таковых в регионах с налаженной системой маршрутизации и получения лекарственных препаратов. Одним из самых сложных аспектов является стандартизация определения МСН (MSI/dMMR) у больных РЭ, что рекомендуется в руководствах NCCN, но не обозначено в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России (АОР, 2022). Передовые

в этом вопросе субъекты проводят тестирование 100 % пациенток с РЭ, независимо от стадии. Эксперты считают, что МСН должна определяться независимо от стадии РЭ, так как это определяет тактику лечения больных в каждом конкретном случае. Однако в реалиях клинической практики этого достигнуть непросто, особенно в отдаленных регионах. Например, в Красноярском крае стандартным считается определение МСН у пациенток с III стадией или больных с распространенным РЭ. В Омске отсутствует рутинная практика анализа на МСН как у пациенток с неоперабельным РЭ, так и после хирургического вмешательства. Тестирование выполняется выборочно, нередко наблюдаются затруднения при выдаче материала пациенту для проведения диагностики в других центрах. Во Владивостоке, в поликлинике Приморского краевого онкологического диспансера для анализа на МСН гистологические образцы отправляют в Санкт-Петербург при выявлении прогрессирования, что в данной ситуации возможно в рамках ОМС. При подтверждении МСН дальнейшая маршрутизация пациентки зависит от решения врачебного консилиума по назначению комбинированной терапии и наличия необходимых препаратов в центре амбулаторной онкологической помощи (ЦАОПе) по месту жительства пациентки. Если все этапы одобрены, пациентка получает необходимые препараты в ЦАОПе по месту проживания и спустя 3–4 курса приезжает на контроль эффективности в поликлинику Приморского краевого онкодиспансера. Несмотря на широкие возможности диагностики с использованием учетной медицинской формы № 057/у-04, например, участковые поликлиники г. Новосибирска неохотно выписывают такие документы, что связано с перераспределением финансирования в адрес учреждений, куда направляется пациент. При невозможности проведения первичного лечения и забора материала для гистологического исследования во время операции анализ на МСН можно выполнить и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) биопсийного материала, как это делается в г. Иркутске. Однако в рутинной клинической практике предпочтение следует отдавать иммуногистохимическому методу.

Эксперты решили рекомендовать более широкое применение МСН-диагностики пациенткам с РЭ, позволяющей назначать иммунную и иммунотаргетную терапию. В регионах, где по ряду причин не представляется возможным проведение данного исследования, предлагается включение пациентов в программу Российского общества клинической онкологии RUSSCO. Задачами RUSSCO является разработка стандартов лечения, молекулярно-генетической диагностики, клинические исследования и их поддержка, образовательные мероприятия, непрерывное медицинское образование. В рамках программы по совершенствованию системы молекулярно-генетической

диагностики онкологических заболеваний в РФ создан интернет-портал «cancergenome.ru». Данная программа, проводимая на безвозмездной основе, позволяет включить пациентов в клинические исследования для молекулярно-генетического анализа морфологического материала на МСН (dMMR-MSI) методом иммуногистохимии. Кандидатами на участие в программе могут быть женщины старше 18 лет с диагнозом РТМ любой стадии. Направить на диагностику может любой специалист здравоохранения, зарегистрированный на официальном сайте RUSSCO, без ограничений по количеству направляемых образцов. На основании результатов исследования статуса dMMR/MSI-H как предиктивного фактора для проведения иммунотерапии врач-онколог определяет последующую тактику ведения. Эксперты отметили неудобность данной программы в техническом плане, дополнительные затраты времени на оформление документов, организационные трудности с обратным получением диагностического материала, длительное ожидание результата и ошибки в направлении заключений. Программа RUSSCO может стать дополнительным инструментом в решении вопроса диагностики МСН у больных РЭ в отсутствие других доступных ресурсов. На данный момент проект актуален для Кузбасса, реже используется в Томске, Новосибирске и Владивостоке.

Дополнительным фактором, осложняющим единый подход к терапии пациенток с РЭ, является отсутствие в клинических рекомендациях АОР четкого разграничения последовательности лечебных опций в тактике системной терапии РЭ. Выбор эффективной схемы не очевиден, недостаточно данных для составления «портретов» пациенток, наиболее подходящих для той или иной опции терапии. Есть территории, где, по умолчанию, во 2-й линии прогрессирующего РЭ назначается наиболее передовой режим иммуно-таргетной комбинации леватиниба с пембролизумабом, что повышает эффективность, выживаемость без отрицательного влияния на показатели КЖ. Для выявления предикторов ответа на иммунную или иммуно-таргетную терапию требуются исследования опухолевого микроокружения. Ответ опухоли во многом зависит от структуры такого микроокружения, функционального состояния эффекторных клеток. Возможно, что воспаление в опухолевом очаге, возникающее в результате присутствия в нем микроорганизмов, обуславливает ответ на терапию. Требуются дополнительные исследования для изучения причин отмечаемых различий в эффективности иммуно-таргетной терапии, нацеленные на изучение особенностей микроокружения опухолей, ответивших и не ответивших на терапию.

Также есть проблемы не медицинского характера, в частности, практически везде наблюдается

периодическое отсутствие препаратов, иногда длительное время, когда пациент находится без терапии одним, другим или обоими компонентами комбинации. Оценка результатов в таком случае затруднена, не исключено, что заболевание прогрессирует из-за несоблюдения лекарственного режима, а не из-за неэффективности опции. Практически повсеместно наблюдается ситуация с дефицитом финансирования и квотированием дорогостоящих схем.

Заключение

Всесторонне обсудив проблемы и перспективы в области ведения больных РЭ на территориях Сибири и Дальнего Востока, участники совещания экспертов пришли к следующим выводам:

– для выбора наиболее подходящей тактики лечения пациенток с РЭ требуется проводить рутинное тестирование на выявление дефицита репарации ДНК (МСН – MSI/dMMR), независимо от характеристики и свойств опухоли; требуется оптимизация маршрутизации пациенток;

– назначение комбинированной иммуно-таргетной терапии ленватиниба с пембролизумабом представляется наиболее эффективной и относительно безопасной опцией и на данный момент является безальтернативным выбором во 2-й линии терапии РЭ;

– комбинация ленватиниба и пембролизумаба должна назначаться во 2-й линии терапии РЭ при прогрессировании, что повышает эффективность,

выживаемость, без отрицательного влияния на показатели КЖ;

– поскольку степень эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом при РЭ коррелирует с ранним назначением, в дальнейшем прогнозируется успешное использование данной комбинации и в 1-й линии;

– ввиду сложностей смешанного финансирования при назначении комбинации ленватиниба с пембролизумабом (льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) и система ОМС), реализуемого не во всех регионах РФ, предлагается включить ленватиниб в ЛЛО;

– большая РЭ на этапе до назначения иммуно-таргетной терапии должна быть обследована на предмет коморбидной патологии, а при ее выявлении скорректирована; пациенток необходимо информировать о возможных НЯ и важности своевременно сообщать об их возникновении, что способствует лучшему контролю НЯ и предупреждению потери опций терапии.

В качестве последующих шагов Совещание экспертов рекомендует продолжить сбор обобщенного опыта применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба при РЭ в условиях повседневной клинической практики на территории Сибири и Дальнего Востока. В целях улучшения преемственности, организации и работы онкологической помощи рекомендуется проводить больше междисциплинарных советов для отдельных территорий по проблемам ведения пациенток с РЭ.