

Формирование программы принятия клинических решений в локальной практике региона: проблемные вопросы, определяющие выбор терапии при прогрессировании рака эндометрия

А.Ю. Горяинова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

М.Г. Леонов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9658-4247>, novonko@yandex.ru

Р.А. Мурашко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

О.С. Цирульников¹, <https://orcid.org/0009-0001-4292-0521>, osts25@yandex.ru

О.Ю. Чухрай¹, <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>, lecabel@rambler.ru

¹ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

³ Онкологический диспансер №3; 353915, Россия, Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7

Резюме

Введение. На сегодняшний день для лечения рака тела матки (РТМ) в распоряжении современных онкологов имеются клинические рекомендации научных сообществ, набор лекарственных опций в которых представлен ограниченным спектром препаратов, изученных в недостаточном объеме (исследования II фазы, не больше 52 пациенток в каждом). Очевиден дефицит информации о клинических рутинных алгоритмах систематизации данных, описывающих молекулярно-биологические особенности опухоли, ее распространенность, характеристики пациенток, существующие модели лечения, и формирующих программу принятия решений при планировании лечения больных РТМ.

Цель. Разработать алгоритм маршрутизации больных РТМ на территории Краснодарского края в существующих условиях организации медицинской помощи и кадрового потенциала.

Материалы и методы. Анализ подверглась информация из амбулаторных медицинских карт 72 больных РТМ, которым было выдано направление для тестирования на наличие микросателлитной нестабильности (MSI) в опухоли в Клинический онкологический диспансер № 1 (КОД № 1) с 01.01.2021 по 16.11.2022 гг. для определения возможности получения иммунотаргетной терапии во второй и последующих линиях лекарственного лечения.

Результаты. В отношении моделей системной терапии больных РТМ было выявлено, что в КОД №1 применяются все опции, перечисленные в клинических рекомендациях. Первую линию системной терапии по поводу распространенной болезни получила 61 пациентка из 72, вторую – 41, третью линию – 19. Иммунотаргетная комбинация проведена пяти пациенткам во второй линии и трем – в третьей. Иммунотерапию пембролизумабом в третьей линии получила одна больная. Анализ факторов, оказывающих влияние на возможности проведения данной терапии, показал важность своевременного генетического тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия, а также связанных с этим организационных вопросов, таких как возможность быстрого получения лечения и обеспечение соответствующего сопровождения пациенток.

Выводы. На основе проведенного исследования выявлена низкая осведомленность клиницистов о возможности и необходимости проведения раннего тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия. Необходимость осуществления доставки материала из клиник, имеющих территориальную отдаленность, недостаточный доступ пациенток к консультациям смежных специалистов и низкая комплаентность больных ограничивают введение современных методов терапии больных РТМ. Организация системы тесного профессионального взаимодействия врачей будет способствовать более широкому внедрению новых методов диагностики и лечения больных РТМ.

Ключевые слова: рак тела матки, иммунотаргетная терапия, иммуногистохимическое исследование, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Леонов М.Г., Мурашко Р.А., Цирульников О.С., Чухрай О.Ю. Формирование программы принятия клинических решений в локальной практике региона: проблемные вопросы, определяющие выбор терапии при прогрессировании рака эндометрия. *Медицинский совет.* 2023;17(11):142–149. <https://doi.org/10.21518/ms2023-209>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения

Благодарности: Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Organization clinical decision-making programs in the local practice of the region: problematic issues that determine the choice of therapy in the progression of endometrial cancer

Alla Yu. Goryainova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

Mikhail G. Leonov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9658-4247>, novonko@yandex.ru

Roman A. Murashko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

Olga S. Tsurlnikova¹, <https://orcid.org/0009-0001-4292-0521>, osts25@yandex.ru

Olga Yu. Chukhrai¹, <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>, lecabel@rambler.ru

¹ Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

³ Oncologic Dispensary No. 3; 7, Lieutenant Schmidt St., Novorossiysk, 353915, Russia

Abstract

Introduction. For the treatment of uterine body cancer (UBC), modern oncologists have at their disposal clinical recommendations of scientific communities, the set of drug options in which is represented by a limited range of drugs that have not been studied enough (phase II studies, no more than 52 patients in each). There is an obvious lack of information about clinical routine data systematization algorithms that describe the molecular biological features of the tumor, its prevalence, patient characteristics, existing treatment models, and form a decision-making program when planning the treatment of UBC patients. **Aim.** To develop an algorithm for routing patients with UBC on the territory of the Krasnodar Region in the existing conditions for organizing medical care and human resources.

Materials and methods. Local observational retrospective study. Sources – medical records. The data were collected by the co-authors of the article in the course of daily clinical activities. Information from the medical records of 72 patients with endometrial cancer who were referred for microsatellite instability (MSI) testing at the Oncological Dispensary of Krasnodar from 01/01/2021 to 11/16/2022 was analyzed to determine the possibility of receiving immuno/immuno-targeted therapy in the second and subsequent lines medicinal treatment.

Results. In the Krasnodar Oncological Dispensary all the therapy options specified in the clinical guidelines were used. One line of systemic therapy for a common disease was received by 61 patients out of 72, only 41 patients received the second line, and only 19 patients received the third line. Five patients received the immunotargeted combination in the second line and 3 in the third. One patient received immunotherapy with pembrolizumab in the third line. One patient received immunotherapy with pembrolizumab in the third line. An analysis of the factors influencing the possibility of receiving this therapy showed the importance of timely genetic testing of MSI, as well as related organizational issues, such as the ability to quickly receive treatment and ensure appropriate follow-up of patients.

Conclusions. Based on the study, low awareness of clinicians about the possibility and necessity of early testing for the presence of MSI in an endometrial tumor was revealed. The organization of delivery of material from clinics that have a territorial remoteness, insufficient access to patient consultations by related specialists, and low patient compliance limit the introduction of modern methods of therapy for UBC patients. Establishing a system of close professional interaction between physicians will contribute to a wider introduction of new methods of diagnosis and treatment of UBC patients.

Keywords: uterine cancer, endometrial cancer, immunotargeted therapy, immunohistochemical study, microsatellite instability

For citation: Goryainova A.Yu., Leonov M.G., Murashko R.A., Tsurlnikova O.S., Chukhrai O.Yu. Organization of a clinical decision-making program in the local practice of the region: problematic issues that determine the choice of therapy in the progression of endometrial cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-209>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. The authors are solely responsible for the contents of the paper and editorial decisions.

Acknowledgements: This paper was published with financial support from Eisai LLC.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак тела матки (РТМ) является шестым по распространенности в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Россия занимает третье место по уровню заболеваемости и количеству смертей от этой патологии после США и Китая [1, 2]. В РФ в 2021 г. впервые зарегистрировано 25 482 новых случая заболевания и 6 734 случая смертей от РТМ [3]. Тем не менее

обсуждение вопросов молекулярно-генетического тестирования и маршрутизации больных РТМ не входит в повседневную медицинскую практику [4]. Поиск информации в популярном ресурсе PubMed по запросу данных о реальной клинической практике лечения больных РТМ показал, что данная проблема изучена недостаточно. Нами найдено всего три статьи по данной теме: наблюдательное исследование по изучению моделей лечения пациенток с сохранным статусом функции

репарации – несоответствие нуклеотидов Proficient Mismatch Repair (pMMR)/Microsatellite Stable (MSS), введенное в Великобритании в 2022 г., в Германии – в 2020 г. и в США – в 2019 г. [5–10]. Подобная ситуация обусловлена отсутствием инновационных методов в лечении РТМ в течение последних 15 лет [11]. Именно поэтому ученые считают, что необходима разработка новых стандартов и методов терапии пациенток с РТМ [12, 13], а также привлечение большего внимания к данной проблеме, т. к. случаи заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки начинают регулярно регистрироваться в возрасте 25–29 лет и имеют выраженный пик в 58–69 лет, т. е. в возрасте, когда женщина играет важную социальную роль в семье и обществе [14, 15].

Согласно данным популяционного канцер-регистра, в Краснодарском крае выявление РТМ в распространенной и метастатической стадии (III–IV) болезни происходит в 12,3% случаев. При этом в 2022 г. 262 пациентки погибли от РТМ. Показатели поздней диагностики и смертности на протяжении многих лет остаются стабильными [16]. Также не обнаружено изменений в инструментах системной терапии РТМ: начиная со второй линии, не проведено ни одного исследования третьей фазы, и традиционно использовались те же опции, что и в первой линии [17].

Принципиально новым явлением в клинической практике Краснодарского края к 2020 г. стало использование опции терапии продвинутых стадий РТМ на основе иммуноонкологических препаратов и их комбинации с ингибиторами тирозинкиназы. Теперь при pMMR опухоли в распоряжении российского медицинского сообщества появилась первая опция системной терапии второй линии, изученная в рандомизированном исследовании третьей фазы, – комбинация ленватиниба с пембролизумабом. Результаты исследования (частота объективного ответа – 38,8%, выживаемость без прогрессирования – 6,8 мес., общая выживаемость – 17,4 мес.) дают надежду на продление активной жизни пациенток [18].

Клинические рекомендации российских и зарубежных медицинских сообществ поддерживают применение комбинации сразу после первой линии системной терапии [19, 20]. Для назначения комбинации «ленватиниб + пембролизумаб» необходимо наличие таких факторов, как проведенный ранее курс системной химиотерапии, наличие противопоказаний для лучевой терапии или хирургического лечения, а также отсутствие нарушений в системе репарации ДНК (MSI-H/dMMR)¹ [21, 22].

Внедрение любых инноваций, продемонстрировавших блестящие результаты в рандомизированных клинических исследованиях, в рутинной клинической практике всегда представляет определенные трудности для практического медицинского сообщества [23, 24]. Ситуация особенно осложняется в связи с небольшим количеством научных публикаций [25]. Именно поэтому разработка алгоритма маршрутизации больных РТМ в условиях крупного агропромышленного региона России (по

данным Федеральной службы государственной статистики, численность населения Краснодарского края за 2022 г. составляет 5 832 042 человека, из них женщин – 3 082 557 человек²) является актуальной проблемой современной клинической онкологии [26, 27].

ДАННЫЕ ЛОКАЛЬНОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОД № 1

Цель исследования – разработка алгоритма маршрутизации больных РТМ на территории Краснодарского края в существующих условиях организации медицинской помощи и кадрового потенциала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное наблюдательное исследование было инициировано как анализ собственной клинической практики в процессе формирования алгоритма маршрутизации больных с РТМ на территории Краснодарского края в условиях существующих возможностей медицинских организаций и кадрового потенциала.

В исследование были включены 72 больные РТМ, которые получили направление на проведение молекулярно-генетического тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия с целью определения возможности использования иммуно/иммунотаргетной терапии во второй и последующих линиях лекарственной терапии.

Источником данных являлись амбулаторные карты больных РТМ, получавших лечение или направленных на определение MSI и проведение врачебного консилиума с целью определения лечебной тактики в КОД №1 в 2021–2022 гг. Информация была собрана и обрабатывалась в обезличенном виде. Персональные и медицинские данные больных не подлежали передаче третьим лицам, а также разглашению в результатах исследования.

Отсутствие тех или иных данных по каждому параметру было расследовано и проанализировано. Причины отсутствия данных указаны в описании результатов каждого подсчета.

Дискретные данные анализировались по принципам описательной статистики и суммировались с использованием подсчета частоты и процентов. Непрерывные данные анализировались описательно и обобщены с использованием среднего значения, медианы, минимума и максимума.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат Ленвима®, входящий в комбинацию лекарственной терапии «ленватиниб + пембролизумаб», мало изучен у больных старше 75 лет. В инструкции есть упоминание о более частых проявлениях токсических эффектов именно в этой возрастной категории [28], поэтому в своем исследовании мы решили рассмотреть,

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ленвима® (Lenvima®). Регистрационное удостоверение ЛП-003398 с изменениями от 29.03.2022.

² <https://23.rosstat.gov.ru>.

насколько часто врачам приходится иметь дело с такими пациентками. Из 72 больных, включенных в исследование, семь (9,7%) были старше 75 лет на момент направления гистологического материала на тестирование. По нашим данным, решение о направлении гистологического материала на исследование было продиктовано фактом выявленной прогрессии или рецидива РТМ и необходимостью принятия решения о назначении или изменении системной терапии.

Так, при проведении анализа заболевания установлено, что хирургическому лечению подверглись 62 (86,1%) пациентки, восемь (11,1%) не имели хирургического этапа лечения в анамнезе. Также нет данных о хирургическом лечении, его сроках и объеме в медицинской документации у двух (2,8%) больных (ранее наблюдались в медицинских организациях других субъектов, выписные эпикризы, результаты обследования утеряны при перемещении места жительства). Лучевое лечение получили 57 (79,1%) больных, десять (13,8%) – не подвергались лучевой терапии, о пяти пациентах (6,9%) данных нет (отсутствие медицинской документации при перемещении места жительства, информация в амбулаторных картах получена «со слов больных» в ходе сбора анамнеза, однако не подкреплена документально).

На стадии первой-второй прогрессии заболевания протестированы 32 пациентки из 72, что составляет 44,4%. Остальные – на третьей и позднее. Об истории болезни 26 (36,1%) пациенток полноценные данные, отображающие цельную анамнестическую картину, собрать не удалось. Чаще всего подобные ситуации были связаны с миграцией населения из других территорий, или наблюдением больных в межтерриториальных онкологических диспансерах Краснодарского края и неонкологических медицинских организациях первичного звена здравоохранения, или в коммерческих клиниках (рис. 1).

По распространенности первичной опухоли T1, T2 и T3 – почти в равных пропорциях, метастатическое поражение лимфатических узлов встречалось в 44,4% случаев, отдаленное метастазирование в другие органы – в 11,1% случаев (рис. 2).

Чаще всего на ИГХ-исследование для определения MIS-нестабильности в опухоли эндометрия направлялся материал, полученный при раздельном диагностическом выскабливании эндометрия, – в 31,9%, операционный материал – в 29,2%, нет данных о происхождении материала в направительных документах – в 38,9% случаев. Основной причиной отсутствия тех или иных сведений явилось выданное, но не реализованное направление на MSI-тестирование. Второе место занимает проведение биопсий вне онкологических клиник и отсутствие понимания врачами общей лечебной сети необходимости одномоментной и безотлагательной выдачи гистологических препаратов при направлении в онкологический диспансер.

«Ландшафт» гистологических подтипов РТМ и степени дифференцировки опухоли были практически сопоставимы с данными исследования 309/KEYNOTE-775 (рис. 3) [17].

Статус MSI определялся иммуногистохимическим методом в патологоанатомическом отделении КОД №1. Результаты исследования показали следующее: выпадение белков MLH1/PMS2 – 13 случаев, MLH1/PMS2/MSH6 – 3 случая, MSH2/MSH6 – 4 случая. У этих пациентов следует провести углубленное генетическое обследование для выявления синдрома Линча [29, 30]. Для анализа и корректировки возможных недочетов собственные данные сопоставляли с результатами исследования 309/KEYNOTE-775 [18], однако из-за различий в дизайне и масштабе исследований корректное сравнение было невозможно. Порядка 6% больных имели дефект гистологического материала, не позволившего выполнить исследование, у 14% в медицинской документации не был представлен протокол исследования к моменту принятия решения, который был запрошен для последующего

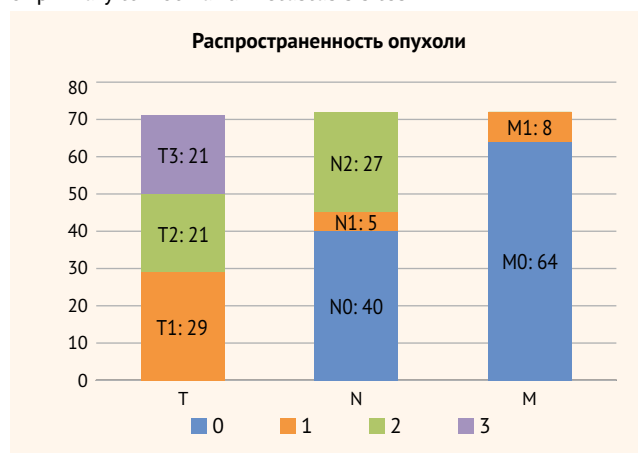
● **Рисунок 1.** Характеристики пациентов с раком эндометрия, направленных на тестирование MSI в КОД №1, в зависимости от статуса прогрессии болезни

● **Figure 1.** Characteristics of patients with endometrial cancer referred to Clinical Oncology Dispensary No.1 for MSI testing according to disease progression status



● **Рисунок 2.** Распределение пациентов в зависимости от распространенности первичной опухоли и сайтов метастазирования

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the spread of primary tumour and metastasis sites



● **Рисунок 3.** Гистологические характеристики опухоли в локальном наблюдательном исследовании КОД № 1 и 309/KEYNOTE-775

● **Figure 3.** Histological tumour characteristics in the local observational study of Clinical Oncology Dispensary No.1 and KEYNOTE-775/Study 309

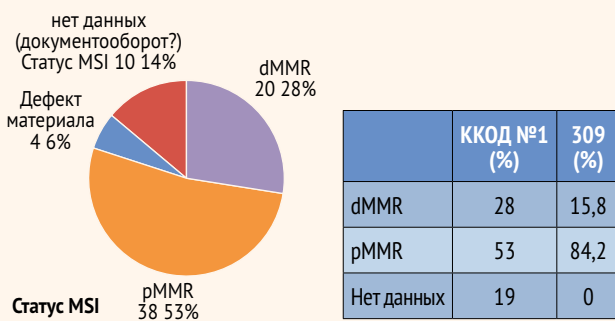
Гистологический подтип опухоли	ГБУЗ КОД №1 (%)	309 (%)
Эндометриоидный	68	62,4
Степень злокачественности: высокая / низкая / не определено	3,92 / 18,1 / 1,5	22,9 / 14,4 / 21,9
Светлоклеточный	3	7,1
Серозный	15	25,1
Смешанный	2	5,4
Нет данных	21	4,1

Grade	ГБУЗ КОД №1 (%)	309 (%)
1	4,2	14,4
2	48,6	
3	22,2	22,9
Нет данных	25	62,7

Высокая степень злокачественности

● **Рисунок 4.** Результаты иммуногистохимического исследования MSI в контексте данных о происхождении/оформлении гистологического материала

● **Figure 4.** Findings of the MSI immunohistochemistry in the context of origin/pattern of histological slides



анализа (рис. 4). При выяснении последнего факта установлено, что пациентки, передавшие материал на исследование, за протоколом, консультацией и назначениями в клинику повторно не явились, чем и было обусловлено отсутствие протокола тестирования на наличие MSI в амбулаторных картах.

Довольно часто РТМ является заболеванием пожилых пациенток [31]. Соматическая патология, накапливающаяся с возрастом, осложняет выбор противоопухолевой терапии. Кроме того, нельзя оставить без внимания вопросы подготовки пациенток к получению иммуно/иммунотаргетной терапии, требующие междисциплинарного и межведомственного взаимодействия. Наши данные показали, что более половины пациенток (38 из 72)

● **Таблица.** Характеристики коморбидности пациентов в локальном наблюдательном исследовании КОД № 1

● **Table.** Comorbidity characteristics of patients in the local observational study of Clinical Oncology Dispensary No.1

Наиболее часто встречающаяся соматическая патология	Частота встречаемости
Факторы риска аневризм/аневризмы в анамнезе	1
Тромбозы/тромбоэмболии за 6 мес. до начала терапии	4
Факторы, влияющие на удлинение интервала QT	1
Недостаточность кровообращения II ФК и выше	15
Аритмии с нестабильной гемодинамикой	1
Инсульт за 6 мес. до начала терапии	0
Всего пациенток	22
Другая сопутствующая патология	Частота встречаемости
Сахарный диабет	8
ГБ/ИБС	9
Астма	2
Гипотиреоз	4
Всего пациенток	16
Сочетание патологий (пациенток)	38

нуждались в консультации кардиолога и эндокринолога уже на старте терапии, а также в последующем регулярном наблюдении в процессе лечения (табл.).

Среди моделей лекарственной терапии были представлены практически все опции, соответствующие клиническим рекомендациям. Системная противоопухолевая терапия первой линии или в адъювантном режиме проведена 61 (84,7%) пациентке. В 85,3% случаев были комбинации на основе препаратов платины. В 11 (15,3%) на момент назначения исследования на наличие MSI лекарственная терапия еще не проводилась. Лекарственное лечение второй линии получила 41 (56,9%) пациентка, третью линию – 19 (26,4%) пациенток. Медиана продолжительности ответа на терапии второй линии составила 3 мес., на терапии третьей линии – 1 мес. Среди больных прогрессирующим/рецидивирующим РТМ все получали в первой линии терапии режимы с включением препаратов платины. В нашей клинической практике химиотерапия была наиболее распространенным методом лечения во всех линиях терапии. Использование иммунотерапии в целом было низким – всего 9 случаев из 50 (рис. 5).

За период с января 2021 по ноябрь 2022 г. умерло 15 (20,8%) пациенток. Еще трое направлены на проведение паллиативной терапии, пять пациенток – на последующее лекарственное лечение в центры амбулаторной онкологической помощи и межрайонные онкологические диспансеры Краснодарского края, двое пациенток перестали обращаться за медицинской помощью, и их судьба неизвестна. Таким образом, 47 (65,2%) больных

● **Рисунок 5.** Распределение пациентов в наблюдательном исследовании КОД №1 в соответствии с режимами полученной лекарственной терапии второй и последующих линий

● **Figure 5.** Distribution of patients in the observational study of Clinical Oncology Dispensary No.1 according to prior first- and subsequent-line drug therapy regimens



сохраняют контакт с лечащим онкологом в КОД №1 на момент окончания сбора данных (ноябрь 2022 г.).

Наш первый опыт применения иммунотаргетной терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба выявил ряд сложностей в выполнении основных этапов маршрутизации больных РТМ в условиях Краснодарского края, а именно:

1) направление на проведение молекулярно-генетического тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия в тот момент, когда появилась необходимость в назначении второй линии системной терапии без учета сроков выполнения самого исследования;

2) недостаточное понимание «портрета» пациентки, нуждающейся в тестировании, в т. ч. с учетом коморбидности;

3) потеря контакта с пациенткой в перерыве между введениями пембролизумаба, если ленватиниб выдавался по месту жительства в рамках льготного лекарственного обеспечения;

4) отсутствие понимания проявлений и методов коррекции нежелательных явлений при назначении иммунотаргетной терапии больным РТМ узкими специалистами (дерматологами, эндокринологами, неврологами, кардиологами и др.).

Таким образом, первые две причины не позволили своевременно начать терапию во второй линии, третья и четвертая приводили к отмене лечения из-за тяжелых нежелательных явлений, иногда самостоятельно со стороны пациентки. Существующие проблемы нацелили нас на более глубокий анализ для последующей корректировки и оптимизации маршрутизации больных РТМ в Краснодарском крае.

Клинический онкологический диспансер №1 – крупная клиника, осуществляющая все виды диагностики и лечения больных с РТМ. Тем не менее необходимо отметить, что территориальная удаленность районов проживания вносит свои коррективы в случае каждой

конкретной пациентки. Основные трудности, замедляющие процесс получения высококвалифицированного лечения, – это отсутствие понимания необходимости и соблюдения сроков выдачи гистологического материала при направлении на консультацию больной РТМ в краевое специализированное медицинское учреждение, а также отсутствие единых правил оформления сопроводительных документов и медицинской документации. С каждым последующим дополнительным визитом в клинику вероятность быстрого реагирования на проблему снижается, осложнения соматической патологии нарастают, что снижает функциональный резерв организма каждой конкретной больной до уровня невозможности получения адекватного объема медицинского противоопухолевого пособия. В целом результаты проведенного анализа собственной клинической практики показали незначительные отклонения от исследований мирового уровня, где также рассматриваются сильные и слабые стороны вопроса администрирования процесса лечения больных РТМ.

ВЫВОДЫ

Своевременное тестирование на наличие MSI/MMR в опухоли должно стать частью необходимого объема обследования пациентов с диагнозом «РТМ». В случае распространенных форм заболевания или наличия остаточной опухоли после первичного лечения молекулярно-генетическое тестирование на наличие MSI в опухоли эндометрия необходимо проводить на этапе первой линии лекарственной терапии. При подозрении на наличие синдрома Линча (отягощенный наследственный анамнез, молодой возраст) рекомендовано проведение тестирования как можно раньше для правильного планирования диспансерного наблюдения. Одной из важных составляющих является более активное вовлечение врачей-онкологов центров амбулаторной

онкологической помощи, первичных онкологических кабинетов и межтерриториальных диспансеров края в процесс мониторинга, предупреждения и коррекции нежелательных явлений у пациенток, получающих иммунотаргетную терапию. Перед началом проведения иммунотаргетной терапии целесообразно выполнить обследование пациенток в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями для предупреждения и профилактики нежелательных явлений. На этапе инициации лекарственного лечения необходимо подготовить пациентку к соблюдению рекомендаций по диете и образу жизни, а также обучить ее действиям при появлении нежелательных явлений.

С целью совершенствования алгоритма ведения и маршрутизации пациенток с РТМ, постановки диагноза и определения стратегии лечения, оценки эффективности терапии и управления токсичностью противоопухолевых препаратов в условиях Краснодарского края следующим важным шагом должна явиться разработка методического пособия для врачей-онкологов и узких специалистов (дерматологов, эндокринологов, кардиологов, неврологов и др.) региона с подробным, поэтапным планом «пути пациента».



Поступила / Received 04.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023

Принята в печать / Accepted 08.06.2023

Список литературы / References

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022. 252 с.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute of Health of the Russian Federation; 2022. 252 p. (In Russ.)
- Toricelli F., Sauta E., Manicardi V., Mandato V.D., Palicelli A., Ciarrocchi A., Manzotti G. An Innovative Drug Repurposing Approach to Restrain Endometrial Cancer Metastatization. *Cells.* 2023;12(5):794. <https://doi.org/10.3390/cells12050794>.
- Mandato V.D., Palicelli A., Toricelli F., Mastrolillo V., Leone C., Dicarlo V. et al. Should Endometrial Cancer Treatment Be Centralized? *Biology (Basel)*. 2022;11(5):768. <https://doi.org/10.3390/biology11050768>.
- Nagao S., Nishio S., Michimae H., Tanabe H., Okada S., Otsuki T. et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SSGS-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):567–573. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.021>.
- Mandato V.D., Palicelli A., Toricelli F., Mastrolillo V., Leone C., Dicarlo V. et al. Should Endometrial Cancer Treatment Be Centralized? *Biology (Basel)*. 2022;11(5):768. <https://doi.org/10.3390/biology11050768>.
- Heffernan K., Nikitas F.S., Shukla U., Camejo H.S., Knott C. Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: A real-world observational analysis. *Gynecol Oncol.* 2022;166(2):317–325. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.1050768>.
- Kelkar S.S., Prabhu V.S., Zhang J., Corman S., Macahilig C., Rusibamayila N. et al. Treatment patterns and real-world clinical outcomes in patients with advanced endometrial cancer that are non-microsatellite instability high (non-MSI-high) or mismatch repair proficient (pMMR) in the United States. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;42:101026. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.101026>.
- Mevius A., Karl F., Wacker M., Welte R., Krenzer S., Link T. et al. Real-world treatment of German patients with recurrent and advanced endometrial cancer with a post-platinum treatment: a retrospective claims data analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(5):1929–1939. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04183-y>.
- Vistad I., Bjørge L. Advanced endometrial cancer: New medical treatment options on the horizon. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(2):128–129. <https://doi.org/10.1111/aogs.14499>.
- Paleari L. New Strategies for Endometrial Cancer Detection and Management. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6462. <https://doi.org/10.3390/ijms24076462>.
- Restaino S., Paglietti C., Arcieri M., Biasoli A., Della Martina M., Mariuzzi L. et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1091. <https://doi.org/10.3390/cancers15041091>.
- Abdol Manap N., Ng B.K., Phon S.E., Abdul Karim A.K., Lim P.S., Fadhil M. Endometrial Cancer in Pre-Menopausal Women and Younger: Risk Factors and Outcome. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9059. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159059>.
- Boeckstaens S., Dewalheyns S., Heremans R., Vikram R., Timmerman D., Van den Bosch T., Verbakel J.Y. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon.* 2020;6(11):e05372. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М.; 2022. 239 с. Режим работы: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care to the population of Russia in 2021*. Moscow; 2022. 239 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Neri M., Peiretti M., Melis G.B., Piras B., Vallerino V., Paoletti A.M. et al. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(16):2019–2032. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1654996>.
- Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L. et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981–2992. <https://doi.org/10.1016/j.jco.2021.100840>.
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2-1):260–275. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275>.
- Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G., Novikova O.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcoma. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2-1):260–275. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275>.
- Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L., Giordelli G., Harter P., Joly F. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860–877. <https://doi.org/10.3390/jcm11226765>.
- Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2022;18(2):119–126. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126>.
- Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. *Opuholi Zenskoj Reprodukivnoj Sistemy.* 2022;18(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126>.
- O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A., Marabelle A., Hansen A.R., De Jesus Acosta A. et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability – High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752–761. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01874>.
- Barrios C., de Lima Lopes G., Yusuf M.M., Rubagumya F., Rutkowski P., Sengar M. Barriers in access to oncology drugs – a global crisis. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(1):7–15. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00700-7>.
- Кислов Н.В., Нестеров П.В., Белоногов С.Б. Практические аспекты применения клинических рекомендаций в онкологии. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2020;(2):43–49. <https://doi.org/10.17116/medtech20204002143>.
- Kislov N.V., Nesterov P.V., Belonogov S.B. Practical aspects of clinical guidelines in oncology. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020;(2):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20204002143>.
- Spencer R.J., Rice L.W., Ye C., Woo K., Uppal S. Disparities in the allocation of research funding to gynecologic cancers by Funding to Lethality scores. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):106–111. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.021>.

26. Restaino S., Paglietti C., Arcieri M., Biasioli A., Della Martina M., Mariuzzi L. et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1091. <https://doi.org/10.3390/cancers15041091>.
27. Сапунова Т.А. Анализ проблем демографической ситуации Краснодарского края. *Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования*. 2021;(3):161–166. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=45797694>.
Sapunova T.A. Analysis of the problems of the demographic situation of the Krasnodar territory. *Innovatsionnaya Ekonomika: Perspektivy Razvitiya i Sovershenstvovaniya*. 2021;(3):161–166. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=45797694>.
28. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A., Santin A.D., Colombari E., Miller D.S. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(5):437–448. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.101002>.
29. Stinton C., Fraser H., Al-Khudairy L., Court R., Jordan M., Grammatopoulos D., Taylor-Phillips S. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies – A systematic review of test accuracy. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):148–160. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.003>.
30. Duraturo F., Liccardo R., De Rosa M., Izzo P. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett*. 2019;17(3):3048–3054. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9945>.
31. Liu L., Habeshian T.S., Zhang J., Peeri N.C., Du M., De Vivo I., Setiawan V.W. Differential trends in rising endometrial cancer incidence by age, race, and ethnicity. *JNCI Cancer Spectr*. 2023;7(1):pkad001. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Горяинова, М.Г. Леонов

Написание текста – А.Ю. Горяинова

Перевод на английский язык – А.Ю. Горяинова

Проверка критически важного интеллектуального содержания – М.Г. Леонов

Анализ материала – А.Ю. Горяинова, О.С. Цирульников, О.Ю. Чухрай

Утверждение окончательного варианта статьи – Р.А. Мурашко

Contribution of authors:

Concept of the article – Alla Yu. Goryainova, Mikhail G. Leonov

Text development – Alla Yu. Goryainova

Translation into English – Alla Yu. Goryainova

Revision of critically important intellectual content – Mikhail G. Leonov

Material analysis – Alla Yu. Goryainova, Olga S. Tsirulnikova, Olga Yu. Chukhrai

Approval of the final version of the article – Roman A. Murashko

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, заведующий координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru

Леонов Михаил Генрихович, д.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; главный врач, Онкологический диспансер №3; 353915, Россия, Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7; novonko@yandex.ru

Мурашко Роман Алексеевич, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kkod@kkod.ru

Цирульникова Ольга Сергеевна, заведующая поликлиническим отделением, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; osts25@yandex.ru

Чухрай Ольга Юрьевна, заведующая патологоанатомическим отделением, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; lelabel@rambler.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru

Mikhail G. Leonov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head, Oncologic Dispensary No. 3; 7, Lieutenant Schmidt St., Novorossiysk, 353915, Russia; novonko@yandex.ru

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kkod@kkod.ru

Olga S. Tsirulnikova, Head of the Outpatient Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia, osts25@yandex.ru

Olga Yu. Chukhrai, Head of the Department of Pathological Anatomy, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia, lelabel@rambler.ru