

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **30** **ТОМ 17**
2021

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ №3

Микросателлитная
нестабильность –
предиктор
эффективности
ингибиторов
контрольных точек
иммунного ответа
при раке желудка

12

Анкетирование
как метод выявления
и формирования
факторов риска
развития заболеваний
в условиях пандемии
COVID-19

18

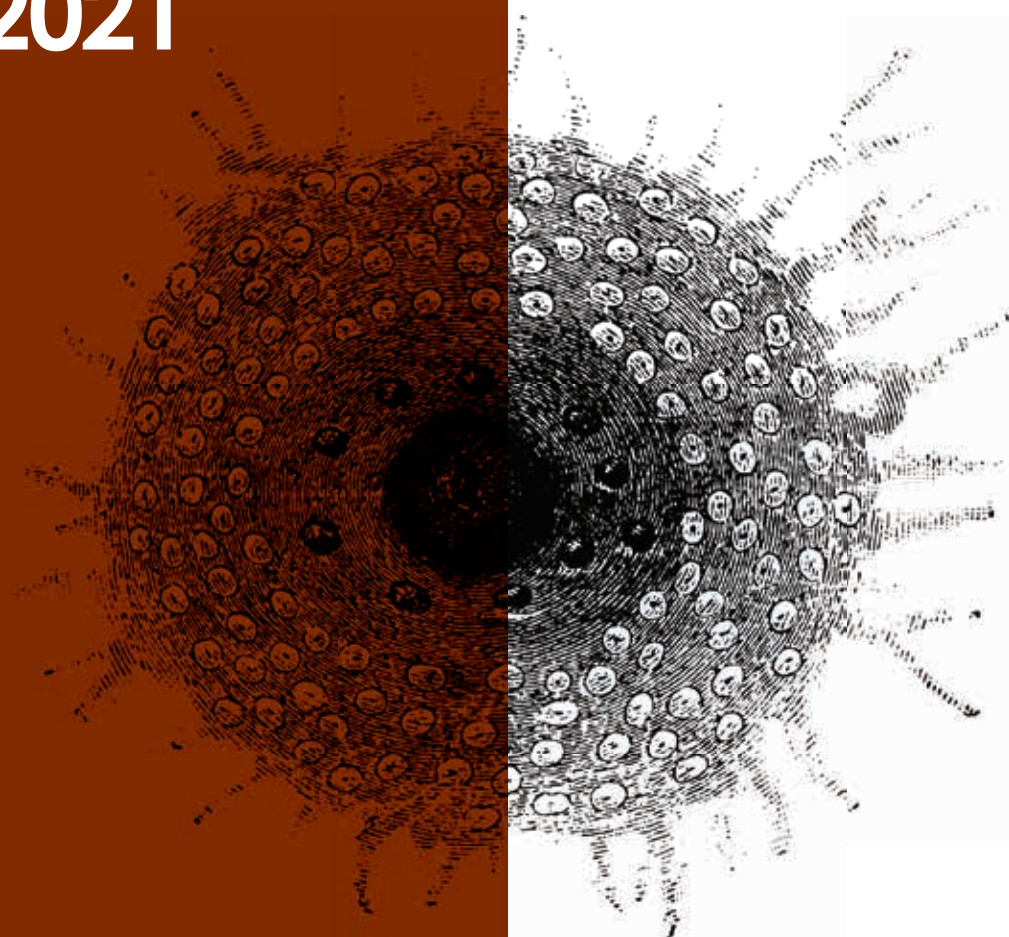
Химиоэмболизация
ветвей левой наружной
сонной артерии
при базальноклеточном
раке

26



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

09-11 НОЯБРЯ
РОССИЯ, МОСКВА
ГК «КОСМОС»

X ЮБИЛЕЙНАЯ
МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



2021



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ:

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ-инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природно-очаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве



SIBS 2021

**V СЕЧЕНОВСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
БИМЕДИЦИНСКИЙ САММИТ
(SIBS-2021)**

9-10 ноября 2021 г.
Сеченовский Университет
Москва, Россия



Приглашаем вас принять участие в работе V Сеченовского международного биомедицинского саммита 2021 (SIBS-2021), который состоится 9-10 ноября 2021 г. в смешанном формате.

НАУЧНЫЕ ТЕМЫ SIBS 2021

- Биодизайн
- Онкология
- Кардиология и бионические технологии
- Фармация

В программе запланированы секции, посвященные таким направлениям и подходам, как биодизайн, цифровая онкология, мультиомика, медицинская элементология в кардиологии и онкологии, цифровая кардиология, микрофлюидика и математическое моделирование, молекулярная онкология и адресная доставка лекарств и другие.

В рамках саммита предполагается проведение научных симпозиумов, школ молодых ученых, мастер-классов и круглых столов, на которых будут представлены доклады ведущих российских и мировых ученых.

Язык саммита **английский**

sechenov-sibs.confreg.org



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 30.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 30.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Oncology, Hematology & Radiology’
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fai T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Обзор

- А.В. ЗЮЗЮКИНА, Д.Д. ГАСЫМЛЫ,
Л.В. СИНДЕЕВА, Р.А. ЗУКОВ
Антропометрические показатели
при раке молочной железы 8
- А.А. МУСАЕЛЯН, К.А. ОГАНЯН,
В.Д. НАЗАРОВ, С.В. ЛАПИН, С.В. ОРЛОВ
Микросателлитная нестабильность при раке желудка:
основы и клиническое применение 12

Лекции для врачей

- И.П. САФОНЦЕВ, А.М. БУДАРЕВ, Р.А. ЗУКОВ
Дистанционное анкетирование населения
как инструмент ранней диагностики
злокачественных новообразований 18

Клиническая практика

- Т.Ф. ИБРАГИМОВ, Р.А. ПОЧИВАЛИН,
Т.Р. АБРАМЯН, Л.Л. БУРДИНА
Химиоэмболизация ветвей левой наружной
сонной артерии 26

Медицинский форум

- Расширяя возможности для лечения пациентов
с BRAF+ метастатической меланомой:
комбинация таргетной и иммунной терапии
в реальной клинической практике 30

Contents

Review

- A.V. ZYUZYUKINA, D.D. GASIMLI,
L.V. SINDEYEVA, R.A. ZUKOV
Anthropometric Indicators
for Breast Cancer
- A.A. MUSAELYAN, K.A. OGANYAN,
V.D. NAZAROV, S.V. LAPIN, S.V. ORLOV
Microsatellite Instability in Gastric Cancer:
Basics and Clinical Applications

Clinical Lectures

- I.P. SAFONTSEV, A.M. BUDAREV, R.A. ZYKOV
Remote Population Survey
as a Tool for Early Diagnosis
of Malignant Neoplasms

Clinical Practice

- T.F. IBRAGIMOV, R.A. POCHIVALIN,
T.R. ABRAMYAN, L.L. BURDINA
Chemoembolization Branches of the Left External
Carotid Artery

Medical Forum

- Expanding Opportunities for the Treatment
of Patients with BRAF+ Metastatic Melanoma:
a Combination of Targeted and Immune Therapy
in Real Clinical Practice

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

**ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,***



Комбинация палоносетрона и нетупитанта – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение Акинзео® наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии¹

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)²

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРАХТ в острую фазу – у 98,8%, в отсроченную фазу – у 90,4%³

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (FOU: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1³

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® от 17.08.2020. 2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084. 3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33. 4. Price K.L., et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646. 5. Hesketh P.J., et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346. 6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП-005845. Торговое наименование: Акинзео®. Международное непатентованное наименование (МНН): Нетупитант + палоносетрон. Лекарственная форма: Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист. Код АТХ: A04AA055. Показания к применению: Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренно эметогенной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания; Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушенной функцией почек.** Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активноконтролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. Инфекция и инвазия. Редко: цистит. **Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокальциемия. **Нарушения слуха.** Нечасто: бессоница; редко: острый покой, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: артериовентрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кроветворения. Нечасто: гипертензия; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астеня; редко: жар, боль в груди, изменение вкусовых ощущений. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлинённый интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео при терапии нет. **Исчезающая активность нетупитанта и палоносетрона, вызванная лекарственными средствами,** может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием М-НТЗ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами. (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлинённого интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг; ООО «Берлин-Хемия/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хелксва СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелксва СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-AKY-06-2020-v03-print. Дата одобрения: 26.01.2021
ООО «Берлин-Хемия/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Кривяковского

Антропометрические показатели при раке молочной железы

А.В. Зюзюкина, к.м.н.^{1,2}, Д.Д. Гасымлы, к.м.н.^{1,2}, Л.В. Синдеева, д.м.н.¹, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Гасымлы Д.Д., Синдеева Л.В., Зуков Р.А. Антропометрические показатели при раке молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 30. С. 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-30-8-11

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных новообразований среди женщин, характеризующийся высокой частотой метастазирования. В последнее десятилетие в диагностике и лечении РМЖ достигнуты значительные успехи, в частности продолжают исследования в области молекулярной биологии рака, в связи с чем появляются новые терапевтические точки приложения лекарственных препаратов. РМЖ характеризуется ранним метастазированием в лимфатические узлы, костную ткань и висцеральные органы, что требует поиска новых дополнительных методов диагностики, а также критериев прогноза течения заболевания. С этой целью возможно использование антропометрии – одного из самых простых и доступных методов. Он активно применяется в хирургии молочной железы. Доказано, что РМЖ в значительной степени связан с антропометрическими показателями – весом, индексом массы тела, соотношением окружности талии и бедер, окружностью талии.

Ключевые слова: рак молочной железы, антропометрия, антропометрические показатели

В мире наблюдается постоянный рост числа онкологических больных. В частности, в период с 1975 по 2000 г. их число увеличилось в два раза. Прогнозируется, что к 2030 г. количество онкологических больных возрастет в три раза, а смертность – до 17 млн человек. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных новообразований среди женщин Европы, Америки и Азии [1, 2]. Отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ. По данным Международного агентства по исследованию рака, в 2020 г. зарегистрировано свыше 2,2 млн новых случаев заболевания, причем около 684 000 из них – со смертельным исходом [3]. В Российской Федерации в общей (пациенты обоего пола) структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования молочной железы (11,4%) занимают второе место, уступая только меланоме кожи (14,4%). Среди женского населения РМЖ является ведущей онкологической патологией. Грубый показатель заболеваемости – 89,79 на 100 тыс. населения, что составляет 20,9% всех впервые выявленных злокачественных новообразований. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований патология молочной железы занимает четвертое место (7,5%), среди женского населения наибольший удельный вес имеет РМЖ (16,2%) [4]. Средняя пятилетняя выживаемость среди женщин с неметастатическим инвазивным РМЖ составляет 90%, средняя десятилетняя выживаемость – 84% [5]. Общая выживаемость ухудша-

ется при большом размере опухолевого узла, вовлечении в процесс регионарных лимфатических узлов [5]. Этиологическая гетерогенность РМЖ обусловлена генетическими и негенетическими факторами. Основными молекулярными факторами являются экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона, эпидермального фактора роста 2-го типа, уровень пролиферативной активности, а также экспрессия СК5/6 и PD-L1 в опухолевой ткани. На основании результатов иммуногистохимического исследования опухолевой ткани выделяют четыре молекулярных подтипа:

- 1) люминальный А;
- 2) люминальный В;
- 3) HER2 – сверхэкспрессирующий;
- 4) трижды негативный.

Люминальный В подтип РМЖ подразделяют на два подтипа – с позитивной и негативной экспрессией эпидермального фактора роста 2-го типа. Молекулярно-биологические подтипы принципиально различаются по частоте, реакции на лечение, прогрессированию заболевания и выживаемости. Наиболее распространенными считаются люминальные опухоли (60–70%), для которых характерна положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона [5] и чувствительность к гормональной терапии. При этом люминальный А подтип РМЖ имеет более благоприятный прогноз по сравнению с люминальным В, который более агрессивен, хуже отвечает на гормональную и химиоте-



рапию. На HER2-сверхэкспрессирующий подтип РМЖ приходится до 10% случаев, характеризуется отсутствием экспрессии гормональных рецепторов. Опухолевая ткань с данным молекулярно-биологическим подтипом чувствительна к химиотерапии и таргетной анти-HER-терапии. Для HER2-сверхэкспрессирующего и трижды негативного подтипов РМЖ характерен наиболее неблагоприятный результат по показателю общей и безрецидивной выживаемости [6]. Тройной негативный РМЖ не экспрессирует рецепторы эстрогена и прогестерона, а также рецептор HER2. Такой подтип наиболее распространен у молодых женщин в возрасте до 50 лет, демонстрирует агрессивное клиническое течение, является причиной около 25% смертей, связанных с РМЖ [7–10]. Базальноподобная подгруппа трижды негативного РМЖ характеризуется экспрессией базальноклеточных (миоэпителиальных) цитокератинов 5/6 и 17 [11, 12].

Известно, что периферическая жировая ткань играет важную роль в синтезе половых стероидных гормонов у женщин в периоде менопаузы. В менопаузальном периоде ожирение приводит к более высокому уровню эстрогена и андрогенов, которые являются митогенными агентами для клеток молочной железы. У пациенток с избыточной массой тела часто наблюдаются поздняя диагностика болезни и низкая эффективность химиотерапии [13, 14].

Проведенные исследования доказывают, что РМЖ в значительной степени связан с антропометрическими показателями. К ним относятся рост, вес, индекс массы тела, соотношение окружности талии и бедер, окружность талии. Абдоминальное ожирение положительно коррелирует с РМЖ в постменопаузе, однако не является прогностическим фактором риска РМЖ в пременопаузе [15–17]. В метаанализе показано увеличение риска РМЖ на фоне абдоминального ожирения независимо от статуса менопаузы [14, 18, 19].

В Центральном Иране оценивали взаимосвязь между антропометрическими показателями и РМЖ у женщин. В период с 2012 по 2014 г. в исследование было включено 7805 женщин из различных маммологических центров провинции Исфahan (Иран). У женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе был снижен риск РМЖ с более высоким индексом ожирения и относительной массой тела [20, 21]. Для женщин с РМЖ характерны высокий рост, короткое туловище, более узкие бедра, увеличенная окружность верхней части предплечья, а также верхней части бедра, более толстая кожная складка бедра [22–24]. Чаше среди пациентов с РМЖ встречался такой соматотип, как эндоморф-мезоморф, в то время как наиболее здоровый контроль был мезоморфным эндоморфом [25, 26]. Телосложение по мужскому типу увеличивает риск развития РМЖ [27, 28].

РМЖ – гетерогенное заболевание, при котором не существует универсального подхода к лечению. Основными методами лечения РМЖ являются хирургический, лучевой и лекарственный, которые используются в комбинированной или комплексной терапии.

Хирургическое лечение РМЖ за последние годы кардинально изменилось: от травмирующих и калечащих операций перешли к более современным эстетичным кожесохраняющим операциям с одномоментной имплантацией, различными техниками транспортировки лоскута на широчайшей мышце спины в комбинации с имплантатами, применению

свободных лоскутов с помощью микрохирургических методов, тканевых экспандеров, ТРАМ-лоскута [29–31].

Современное лечение РМЖ становится все более индивидуальным с хирургической точки зрения, но зависит от многопрофильного подхода. Для оптимального лечения и контроля качества требуются подробные алгоритмы хирургии молочной железы и подмышечной впадины, необходим стандартизированный антропометрический протокол для объективной оценки пред- и послеоперационной хирургии молочной железы [32–34]. В настоящее время не существует предоперационных нормативных данных для достижения симметрии, поэтому учитывают размер, положение и проекцию молочных желез [35, 36]. В исследовании A.L. Cheong и соавт. взаимосвязи симметрии молочных желез с демографическими и клиническими факторами, такими как возраст, индекс массы тела (ИМТ), раса и статус рака, было включено 87 больных, которым выполняли мастэктомию и реконструкцию молочных желез. Расстояние от грудины до соска (SN–N) и объем молочных желез измеряли на трехмерных изображениях, а для определения симметрии сравнивали соотношение расстояния и объема на левой и правой молочной железе. Регистрировали степень птоза и оценивали соответствие данных по левой и правой молочной железе для определения симметрии формы. У 41,4% женщин разница в расстоянии от грудины до соска превышала 5 мм, а у 50,6% разница в объеме между правой и левой молочной железой была более 50 мл. Установлена связь между расой и симметрией объема, но не симметрией SN–N. Более высокий ИМТ увеличивал вероятность расхождений с птозом. Кроме того, размер опухоли не влиял на общую симметрию молочных желез [37].

В описательном исследовании антропометрических показателей у молодых нерожавших саудовских женщин получены следующие данные: средний возраст – $22,1 \pm 1,2$ года, ИМТ – $21,8 \pm 3,1$ кг/м², рост – $162,1 \pm 5$ см, вес – $57,4 \pm 8,6$ кг. Средние значения параметров молочных желез составляли 19,8 см для длины от грудины до соска для каждой молочной железы, расстояние между сосками – 20,3 см, от соска до инфрамаммарной складки – 7,7 см, от нижнего конца ареолы до инфрамаммарной складки – 5,4 см, а диаметр ареолы соответственно 4,5 см. Статистически значимая разница зафиксирована только в расстоянии от края ареолы до инфрамаммарной складки между правой и левой молочной железой. При этом параметр был достоверно выше в левой молочной железе ($p < 0,05$; $n = 54$). Положительная корреляция между весом и ИМТ выявлена в расстоянии между сосками, от соска до инфрамаммарной складки и ареолы [21]. В Турции было проведено исследование с участием 385 студенток в возрасте от 18 до 26 лет без каких-либо физических деформаций или пороков развития и с ИМТ от 20 до 26 кг/м². Средний объем молочных желез – $407,2 \pm 263,6$ см³. Средние значения объемов правой и левой молочной железы – $415,2 \pm 264,5$ и $399,1 \pm 265,5$ см³ соответственно; объем правой молочной железы значительно больше объема левой ($p < 0,001$). Идеальный внешний вид молочных желез с одинаковым объемом и без птоза наблюдался у 35,1% добровольцев. Доля женщин с односторонним или двусторонним втянутым соском составила 2,6% [21].

В исследовании N.S. Huang и соавт. обобщили данные антропоморфных характеристик молочных желез у китайских

пациенток с заболеваниями молочных желез и их потенциальной корреляции с демографическими факторами. Собраны 15 антропоморфных параметров молочных желез у 605 пациенток. Средний объем молочных желез составил $340,0 \pm 109,1$ мл ($91,8-919,2$ мл), расстояние от соска до подгрудной складки в положении стоя – $7,5 \pm 1,6$ см, ширина основания молочной железы – $14,3 \pm 1,4$ см ($8,5-23,5$ см), частота птоза молочных желез – 22,8% (274/1204). Из них 31,7% женщин имели тяжелый птоз. Увеличение роста, постменопаузальный статус, увеличение ИМТ, кормление грудью в течение 7–12 месяцев и более одного года служили факторами риска увеличения объема молочной железы. Постменопаузальный статус, ИМТ $\geq 24,7$ кг/м², грудное вскармливание в течение 7–12 месяцев и грудное вскармливание в течение более одного года были независимыми факторами риска птоза молочных желез [38]. Молочная железа подвержена гравитационным нагрузкам и деформациям. Измерения, полученные в положении стоя, могут не коррелировать с измерениями в положении лежа на спине, которое более характерно для больного во время операции на молочной железе [39]. В индийском проспективном исследовании оценки антропометрии молочной железы с участием 231 пациентки с РМЖ средний объем молочных желез составил 515 мл. У 81% пациенток выявлен птоз, причем в 40% случаев 3-й степени. Объем молочных желез среди индийских больных

можно разделить на три категории на основе квартилей (категория I ≤ 220 мл, категория II > 220 до ≤ 730 мл, категория III > 730 мл). Полученные данные сравнивали с данными, доступными из разных стран. Общие показатели антропометрии молочных желез среди индийских женщин отличались от таковых, полученных в западных исследованиях [14]. Основные преимущества прямых антропоморфных измерений состоят в том, что они относительно просты в выполнении, дешевы, требуют минимального оборудования и могут быть применены в любое время. Четкие антропометрические показатели молочной железы и ее относительное положение на основе фиксированных ориентиров скелета и мягких тканей предоставляют полезный инструмент оценки состояния больших перед операцией и оценки эстетики молочной железы после операции [22]. Приведенный научный обзор наглядно демонстрирует взаимосвязь РМЖ с антропометрическими показателями, такими как вес, ИМТ, соотношение окружности талии и бедер, окружность талии. Выявленные конституциональные особенности можно использовать в клинической практике. В целях выявления антропометрических предиктивных маркеров прогноза РМЖ исследования должны быть продолжены. ☺

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.
Исследование выполнено без финансовой поддержки.*

Литература

1. Allemani C., Weir H.K., Carreira H. et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // *The Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9972. P. 977–1010.
2. Broeders M.J.M., Allgood P., Duffy S.W. et al. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18. № 1. P. 860.
3. gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf.
4. Zhuikova L.D., Choyzonov E.L., Ananina O.A. et al. Cancer incidence in Siberia and Russian Far East // *Siberian J. Oncol.* 2019. Vol. 18. № 6. P. 5–11.
5. www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics.
6. Taleban R., Sirous R., Sirous M. The relationship between anthropometric indices and breast cancer in Central Iran // *Nutr. Cancer*. 2019. Vol. 71. № 8. P. 1276–1282.
7. Metzger-Filho O., Tutt A., de Azambuja E. et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. P. 1879–1887.
8. Vanderpuye V., Grover S., Hammad N. et al. An update on the management of breast cancer in Africa // *Infect. Agent Cancer*. 2017. Vol. 12. № 13.
9. Rahimzadeh M., Pourhoseingholi M.A., Kavehie B. et al. Survival rates for breast cancer in Iranian patients: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 17. № 4. P. 2223–2227.
10. Carioli G., Malvezzi M., Rodriguez T. et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe // *Breast*. 2017. Vol. 36. P. 89–95.
11. Montagna E., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome // *Clin. Breast Cancer*. 2013. Vol. 13. № 1. P. 31–39.
12. Rakha E.A., Tan D.S.P., Foulkes W.D. et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? // *Breast Cancer Res.* 2007. Vol. 9. № 6. P. 404.
13. Agurs-Collins T., Ross S.A., Dunn B.K. The many faces of obesity and its influence on breast cancer risk // *Front. Oncol.* 2019. Vol. 9. P. 1–14.
14. Mokkalapati P.R., Gowda M., Deo S. et al. Breast anthropometry – results of a prospective study among Indian breast cancer patients // *Indian J. Surg. Oncol.* 2020. Vol. 1. № 11. P. 28–34.
15. Pacholczak R., Klimek-Piotrowska W., Kuszmiarsz P. et al. Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre- and postmenopausal women – a case-control study // *J. Physiol. Anthropol.* 2016. Vol. 1. ID 35.
16. Johnson K.S., Conant E.F., Soo M.S. et al. Molecular subtypes of breast cancer: a review for breast radiologists // *J. Breast Imaging*. 2021. Vol. 3. № 1. P. 12–24.
17. His M., Biessy C., Torres-Mejía G. et al. Anthropometry, body shape in early-life and risk of premenopausal breast cancer among Latin American women: results from the PRECAMA study // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. № 1. P. 1–12.
18. Liu Z.F., Chen C., Yao X.L. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of different molecular types of breast cancer // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016. Vol. 96. № 22. P. 1733–1737.

19. Barberio A.M., Alareeki A., Viner B. et al. Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size // Nat. Commun. 2019. Vol. 10. № 1. P. 383.
20. AlFaris N., AlKehayez N., AlMushawah F. et al. Anthropometry, bone mineral density and risk of breast cancer in premenopausal and postmenopausal Saudi women // Arch. Med. Sci. 2020.
21. Avşar D.K., Aygıt A.C., Benlier E. et al. Anthropometric breast measurement: a study of 385 Turkish female students // Aesthetic Surg. J. 2010. Vol. 30. № 1. P. 44–50.
22. Mirjana U., Dragan A., Biljana S.G. et al. Anthropometric and somatotype characteristics of women with breast cancer // Int. J. Morphol. 2020. Vol. 38. № 2. P. 448–457.
23. Demiröz A., Türkmen A., Feryal Yıldız D., Dağhan B. Anthropometric breast measurements of young women with no history of pregnancy or surgery in Turkey // J. Plast. Surg. Hand Surg. 2021. Vol. 55. № 1. P. 13–16.
24. Roya T., Reza S., Mehri S. et al. The relationship between anthropometric indices and breast cancer in Central Iran // Nutr. Cancer. 2019. Vol. 71. № 8. P. 1276–1282.
25. Tian Y.F., Chu C.H., Wu M.H. et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk // Endocr. Relat. Cancer. 2007. Vol. 14. № 3. P. 669–677.
26. Nemesure B., Wu S.Y., Hennis A., Leske M.C. Body size and breast cancer in a black population // Cancer Causes Control. 2009. Vol. 20. № 3. P. 387–394.
27. Yin L., Zhang L., Li N. et al. Several anthropometric measurements and cancer mortality: predictor screening, threshold determination, and joint analysis in a multicenter cohort of 12138 adults // Eur. J. Clin. Nutr. 2021.
28. Tehard B., Clavel-Chapelon F. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study // Int. J. Obes. (Lond.). 2006. Vol. 30. № 1. P. 156–163.
29. Isaac K.V., Murphy B.D., Beber B., Brown M. The reliability of anthropometric measurements used preoperatively in aesthetic breast surgery // Aesthetic Surg. J. Vol. 36. № 4. P. 431–437.
30. Muslu U., Demir E., Özdemir F. et al. Investigation of the anthropometric changes in breast volume and measurements after breast reduction // Cureus. 2019. Vol. 11. № 3.
31. Riggio E., Ardoimo I., Richardson E.C., Biganzoli E. Predictability of anthropomorphic measurements in implant selection for breast reconstruction: a retrospective cohort study // Eur. J. Plast. Surg. 2017. Vol. 40. № 3. P. 203–212.
32. Brown N., Scurr J. The need for a standardised anthropometric protocol for objective assessment of pre- and postoperative breast surgery // Gland Surg. 2012. Vol. 1. № 3. P. 142–145.
33. Song S.E., Seo B.K., Cho K.R. et al. Preoperative tumor size measurement in breast cancer patients: which threshold is appropriate on computer-aided detection for breast MRI? // Cancer Imaging. 2020. Vol. 20. № 1. P. 32.
34. Petit J.Y., Lê M.G., Mouriessé H. et al. Can breast reconstruction with gel-filled silicone implants increase the risk of death and second primary cancer in patients treated by mastectomy for breast cancer? // Plast. Reconstr. Surg. 1994. Vol. 94. № 1. P. 115–119.
35. Chae M.P., Rozen W.M., Spychal R.T., Hunter-Smith D.J. Breast volumetric analysis for aesthetic planning in breast reconstruction: a literature review of techniques // Gland Surg. 2016. Vol. 25. № 2. P. 212–226.
36. Hauck T., Horch R.E., Schmitz M., Arkudas A. Secondary breast reconstruction after mastectomy using the DIEP flap // Surg. Oncol. 2018. Vol. 27. № 3. P. 513.
37. Cheong A.L., Liu J., Reece G.P. et al. Natural breast symmetry in preoperative breast cancer patients // Plast. Reconstr. Surg. 2019. Vol. 7. № 7. P. 1–9.
38. Huang N.S., Quan C.L., Mo M. et al. A prospective study of breast anthropomorphic measurements, volume & ptosis in 605 Asian patients with breast cancer or benign breast disease // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 2. P. e0172122.
39. Tong O.L.H., Carson J.J.L., Chamson-Reig A. Structured-light surface scanning system to evaluate breast morphology in standing and supine positions // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. № 1. P. 1–12.

Anthropometric Indicators for Breast Cancer

A.V. Zyuzuyukina, PhD^{1,2}, D.D. Gasimli, PhD^{1,2}, L.V. Sindeyeva, PhD¹, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

Breast cancer (BC) is the most common type of malignant neoplasms among women, characterized by a high frequency of metastasis. In the last decade, significant progress has been made in the field of diagnosis and treatment of BC, in particular, research continues in the field of molecular biology of cancer, and therefore new therapeutic points of application of drugs are emerging. BR is characterized by early metastasis to lymph nodes, bone tissue and visceral organs, which requires the search for new additional diagnostic methods, as well as criteria for predicting the course of the disease. For this purpose, it is possible to use anthropometry – one of the simplest and most accessible methods. It is actively used in breast surgery. It is proved that BR is largely associated with anthropometric indicators – weight, body mass index, waist-hip circumference ratio, waist circumference.

Key words: breast cancer, anthropometry, anthropometric indicators



¹ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

² Научно-
исследовательский
институт
медицинской
приматологии, г. Сочи

Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение

А.А. Мусаелян^{1, 2}, К.А. Оганян¹, В.Д. Назаров, к.м.н.¹, С.В. Лапин, к.м.н.¹, С.В. Орлов, д.м.н., чл.-корр. РАН^{1, 2}

Адрес для переписки: Арам Ашотович Мусаелян, a.musaelyan8@gmail.com

Для цитирования: Мусаелян А.А., Оганян К.А., Назаров В.Д. и др. Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 30. С. 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17

Рак желудка (РЖ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической смертности. Согласно молекулярной классификации, в особую группу выделяют РЖ, связанный с микросателлитной нестабильностью (МСН). МСН представляет собой отражение дефектной системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Вследствие гипермутированного фенотипа такая опухоль обладает высокой иммуногенностью, что обуславливает чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). МСН может служить маркером благоприятного прогноза у пациентов с РЖ и неэффективности адъювантной химиотерапии. В статье обобщены данные о молекулярных основах, клинико-морфологических особенностях, прогностическом значении, а также возможности применения ИКТИО у больных РЖ с МСН.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, рак желудка, иммунотерапия, адъювантная химиотерапия

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической смертности [1]. РЖ относится к гетерогенным заболеваниям и имеет различный прогноз, что требует персонализированного подхода к ведению пациентов [2].

В настоящее время определение прогностических факторов основано на стадии заболевания и патоморфологических характеристиках опухоли [3]. Широкое применение технологии секвенирования следующего поколения (NGS) облегчило молекулярную классификацию злокачественных опухолей [4], что позволило определить сложный геномный ландшафт РЖ. Кроме того, молекулярные методы могут служить потенциальным инструментом для более эффективных терапевтических стратегий и стратификации риска рецидива [5]. Авторы Атласа ракового генома (Cancer Genome Atlas, TCGA) и эксперты Азиатской группы исследования рака (Asian Cancer Research Group, ACRG) на основании анализа профиля мутаций и уровня экспрессии генов предложили две отдельные молекулярные классификации РЖ [4]. Несмотря на различные подходы к анализу, обе научные группы в предлагаемых классификациях выделили в отдельную популяцию

РЖ, связанный с микросателлитной нестабильностью (МСН) [6].

МСН представляет собой отражение нарушения системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, которое обуславливает иммуногенность опухолей с данной альтерацией [7]. Показано, что опухоли с МСН представляют собой особый подтип злокачественных новообразований с высокой чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) [7]. Более того, в ряде исследований продемонстрирована роль МСН в качестве маркера благоприятного прогноза, в том числе у пациентов с РЖ. Рассмотрим молекулярные основы и возможности клинического применения МСН при РЖ.

Молекулярные основы микросателлитной нестабильности

Микросателлиты (короткие tandemные повторы) представляют собой разбросанные по всему геному короткие последовательности ДНК длиной 1–6 нуклеотидов, повторяющиеся до нескольких десятков раз [8]. Микросателлиты локализуются, как правило, в некодирующих областях. Каждый микросателлит состоит из двух частей – периферической и центральной. Из-

менение количества повторов в последней определяет специфичность микросателлита [8].

Повторяющиеся последовательности, в частности микросателлиты, особенно склонны к ошибкам по типу «проскальзывания» полимеразы (slipped strand mispairing, SSM) [9]. Во время репликации ДНК область микросателлитной последовательности между новой и матричной цепью может быть ошибочно спарена. Это становится причиной моментального разделения двух цепей и формирования своеобразной стабильной одноцепочечной структуры из повторов [9]. После этого полимеразы повторно достраивают цепь в том месте, где прежде уже были присоединены нуклеотиды из-за наличия шпильки [9]. В нормальных клетках неспаренные нуклеотиды распознаются и иссекаются с помощью системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system, MMR) [10]. Система MMR включает в себя белки MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 [10].

В опухолевых клетках возникают герминативные и соматические мутации в одном или нескольких генах данной системы, что вызывает дефицит MMR (dMMR). Наличие герминативных мутаций в генах MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 и EPCAM (делеция в 3'-конце этого гена становится причиной метилирования и инактивации гена MSH2) приводит к развитию синдрома Линча, на долю которого приходится 1,6% всех случаев РЖ [11]. При наследственном РЖ часто обнаруживаются герминативные мутации в генах MLH1 и MSH2 [12, 13]. Однако в большинстве случаев дефицит MMR обусловлен соматическими мутациями: из них более 50% – метилирование промоторной области гена MLH1 [11], 12–15% – мутации в генах MLH1 и MSH2 [12]. dMMR связывают также с метилированием промоторной области гена MSH2 и подавлением экспрессии генов MMR с помощью микроРНК [14].

Дефицит MMR способствует накоплению indel (insertion/deletion)-мутаций и соответственно изменению последовательности нуклеотидов в повторяющихся участках, в частности микросателлитах [15]. Таким образом, феномен МСН является следствием дефектной системы MMR [15]. МСН – одно из ведущих звеньев патогенеза опухолей с dMMR [16]. МСН может возникать в регуляторных областях онкогенов и генов-супрессоров опухоли, ответственных за регуляцию клеточного цикла, апоптоз (TGF β RII, IGF1R, TCF4, RIZ, BAX, FAS, BCL10 и APAF1) и поддержание целостности генома (MED1, ATR и MRE11) [14, 17]. В результате появления МСН в кодирующем регионе возникают мутации по типу сдвига рамки считывания [18], что становится причиной синтеза нефункциональных белков, или неоантигенов. Измененные белки представляются молекулами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA класса) I на поверхности опухолевых клеток, что служит мишенью для CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [18].

Образованием большого количества неоантигенов в опухолях с МСН объясняется наличие особого воспалительного микроокружения опухоли [19]. Показано, что у пациентов с РЖ наличие МСН ассоциируется с высоким уровнем опухоле-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) [20, 21]. Высокая плотность

CD8+ и FOXP3+ ОИЛ связана с увеличением общей выживаемости (ОВ) у больных РЖ с МСН [22, 23].

Согласно результатам другого исследования, высокий уровень CD3+ и CD8+ ОИЛ служит положительным прогностическим фактором при МСН-положительном РЖ [24]. В опухолях желудка с МСН обнаружена высокая экспрессия PD-L1. L. Gu и соавт. в ходе метаанализа установили, что у больных РЖ с МСН статистически значимо чаще имеет место положительный статус PD-L1 по сравнению с пациентами с РЖ без МСН (отношение рисков (ОР) 6,09; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,44–15,25; p = 0,0001) [25].

Таким образом, описанные механизмы обуславливают высокую иммуногенность опухоли и, как следствие, эффективность ИКТИО.

Методы обнаружения МСН

Золотым стандартом обнаружения dMMR и МСН признано иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое исследование соответственно [6]. ИГХ-метод демонстрирует высокую специфичность и чувствительность к опухолям, ассоциированным с синдромом Линча [26]. С помощью ИГХ-исследования dMMR выявляется при определении экспрессии четырех ключевых белков системы MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) либо только двух (MSH6, PMS2) [27]. Два подхода характеризуются аналогичной чувствительностью в отношении оценки dMMR [26].

Альтернативой ИГХ-исследованию служит исследование МСН с использованием методов, в основе которых лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) и которые позволяют установить изменение размеров микросателлитов. К основным преимуществам молекулярно-генетического подхода относится возможность изучения материала при неопределенном результате и преаналитических ограничениях для проведения ИГХ-исследования. Кроме того, методы на основе ПЦР позволяют определять ложноотрицательные результаты ИГХ-тестирования, вызванные редкими мутациями в генах системы репарации, не затрагивающими антигенность белков.

Изначально МСН выявляли с помощью ПЦР-панели, позволявшей определять изменения двух мононуклеотидных областей микросателлитов (BAT-25, BAT-26) и трех динуклеотидных (D5S346, D2S123, D17S250) [28]. Консенсусом Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) по тестированию опухолевого материала на наличие МСН предусмотрено применение панели, содержащей пять мононуклеотидных повторов: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27 [27]. Такая панель в отличие от панели с динуклеотидными повторами обладает высокой специфичностью и требует парного исследования неизменной ткани для сопоставления длины микросателлитов [27]. Согласно рекомендации ESMO, подразделение МСН на уровни более неприменимо [27].

Альтернативной молекулярно-генетической стратегией определения МСН является NGS-тестирование [8]. Однако высокая стоимость и сложности с интерпретацией результатов ограничивают доступность данного метода в клинической практике [29].

Клинико-морфологические особенности опухолей с микросателлитной нестабильностью

Распространенность МСН при РЖ варьируется от 5 до 28% [30, 31], что обусловлено популяционными особенностями анализируемых когорт, различиями в стадиях изучаемых опухолей и использованием различных методов обнаружения МСН. В недавнем систематическом обзоре М. Lorenzi и соавт. показано, что распространенность РЖ с МСН составляет 11% (95% ДИ 9–12) [32–34]. В метаанализе, включавшем 48 исследований, продемонстрировано, что МСН при РЖ ассоциируется с женским полом (ОР 1,57; 95% ДИ 1,31–1,89; $p < 0,001$), пожилым возрастом (≥ 65 лет) (ОР 1,58; 95% ДИ 2,20–1,13; $p < 0,001$), дистальной локализацией опухоли (ОР 0,38; 95% ДИ 0,32–0,44; $p < 0,001$), отсутствием метастазов в лимфатических узлах (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86; $p < 0,001$), I–II стадиями заболевания (ОР 1,77; 95% ДИ 1,47–2,13; $p < 0,001$) [36]. Еще одной клинической особенностью МСН является преобладание 1-го и 2-го типа опухолей, согласно классификации R. Vortman [6, 15]. Установлена также взаимосвязь между МСН и гистологическим типом карцином, в соответствии с классификацией Lauren: МСН обнаружена в 10,7% случаев опухолей кишечного типа, в 0,9% – смешанного и 2,9% случаев – диффузного типа [35]. Это подтверждает связь МСН с наличием опухоли кишечного типа. К иным морфологическим особенностям МСН относится наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и муцинозного компонента [34].

Прогностическое значение микросателлитной нестабильности

В ряде исследований показано, что МСН может служить маркером благоприятного прогноза у пациентов с РЖ [3]. Согласно молекулярной классификации TCGA, а также ACRG, МСН-положительный подтип ассоциируется с благоприятным прогнозом [6].

К. Polom и соавт. в метаанализе, включавшем 21 исследование с данными о статусе МСН, продемонстрировали, что показатель ОВ достоверно выше при РЖ с МСН, чем при РЖ в отсутствие МСН (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86; $p < 0,001$) [35]. Однако исследования, включенные в метаанализ, были неоднородны, что в значительной степени связано с использованием различных панелей микросателлитных маркеров для оценки МСН [35].

В ряде крупных рандомизированных клинических исследований на основании апостериорного анализа показана прогностическая роль МСН после хирургического лечения [6]. В этих исследованиях МСН служила независимым предиктором увеличения выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ [36, 37].

Поскольку адъювантная или периоперационная химиотерапия является рекомендованным вариантом лечения пациентов с операбельным РЖ, в качестве предиктивного маркера ответа на данную терапию также анализировали роль МСН [6]. J. An и соавт. продемонстрировали возможность прогнозирования эффективности схем на основе 5-фторурацила в адъювантном режиме в зависимости от статуса МСН при наличии негативного края резекции после гастрэктомии [38]. В ходе многофакторного анализа установлено, что выполнение адъювантной

химиотерапии у пациентов с РЖ стадий II–III в отсутствие МСН ассоциируется со значимым увеличением ВБП (ОР 0,664; $p = 0,008$) [38]. Однако преимущество терапии у больных РЖ с МСН не продемонстрировано [38]. У пациентов с РЖ стадий II–III в отсутствие МСН применение капецитабина в комбинации с оксалиплатином в адъювантном режиме имело преимущество в отношении пятилетней ВБП перед отсутствием химиотерапии после хирургического лечения: 66,8 против 54,1% соответственно ($p = 0,002$) [39].

S. Kim и соавт., проведя многофакторный анализ, пришли к выводу об отсутствии эффективности химиотерапии после гастрэктомии у пациентов с РЖ стадии III при наличии МСН [40].

В апостериорном анализе исследования MAGIC было показано, что наличие МСН имело негативное прогностическое значение у пациентов, получавших хирургическое лечение с последующей химиотерапией: медиана ОВ составила 9,6 месяца в группе МСН и 19,5 месяца в группе без МСН (ОР 2,18; 95% ДИ 1,08–4,42; $p = 0,03$) [41].

При стадиях IV–II у пациентов с РЖ без МСН отмечалось увеличение ОВ при добавлении химиолучевой терапии ($p < 0,001$). У пациентов с МСН подобной взаимосвязи не прослеживалось [42]. В свою очередь у пациентов с РЖ стадии III адъювантная химиолучевая терапия приводила к статистически значимому увеличению ОВ по сравнению с только хирургическим лечением независимо от статуса МСН ($p < 0,001$) [42]. Учитывая низкую распространенность МСН при РЖ и ее взаимосвязь с благоприятными клинико-морфологическими признаками, F. Pietrantonio и соавт. проанализировали прогностическую ценность МСН [43]. В метаанализ были включены данные четырех крупных рандомизированных клинических исследований: MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S. Согласно результатам многопараметрического анализа, у пациентов с операбельным РЖ с МСН показатели пятилетней ВБП и ОВ превысили таковые у пациентов с отсутствием МСН: ОР 0,48 (95% ДИ 0,33–0,70; $p < 0,001$) и ОР 0,48 (95% ДИ 0,29–0,81; $p = 0,005$) соответственно [43]. У пациентов с РЖ без МСН также оказалось эффективным хирургическое вмешательство в комбинации с химиотерапией. В то же время у пациентов с МСН подобное лечение не имело преимуществ перед отсутствием адъювантной терапии ($p = 0,027$) [43]. Прогностическая значимость МСН у пациентов с резектабельным РЖ в зависимости от проводимого лечения представлена в таблице [38–43].

Предиктивная роль при иммунотерапии

В мае 2017 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) было одобрено применение анти-PD-1-терапии пембролизумабом у пациентов с распространенным колоректальным раком с МСН, у которых на фоне предшествующей химиотерапии отмечалось прогрессирование заболевания [20]. Независимо от локализации первичной опухоли препарат был также одобрен к применению у пациентов с метастатическим заболеванием с МСН,

Прогностическая значимость МСН у пациентов с резектабельным РЖ в зависимости от проводимого лечения

Авторы исследования, ссылка	Число пациентов с МСН, абс.	Сравниваемое лечение	Основные результаты
An J.Y., Kim H., Cheong J.-H. et al. [38]	170	Гастрэктомия + адьювантная ХТ на основе 5-ФУ vs только гастрэктомия	Не показано преимущества в ВБП при добавлении ХТ у пациентов со стадиями II–III
Choi Y.Y., Kim H., Shin S.-J. et al. Исследование CLASSIC [39]	40	Гастрэктомия + адьювантная ХТ (капецитабин + оксалиплатин) vs только гастрэктомия	Отсутствие преимущества в ВБП при добавлении ХТ у пациентов со стадиями II–III
Kim S.Y., Choi Y.Y., An J.Y. et al. [40]	105	Гастрэктомия + адьювантная ХТ vs только гастрэктомия	Не показано преимущества в ОВ при добавлении ХТ у пациентов со стадиями II–III
Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Исследование MAGIC [41]	20	Гастрэктомия + адьювантная ХТ (эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ) vs только гастрэктомия	Преимущество в ОВ при проведении только хирургического лечения. При наличии МСН зафиксирована более низкая ОВ при добавлении ХТ по сравнению с отсутствием МСН
Dai D., Zhao X., Li X. et al. [42]	101	Гастрэктомия + адьювантная ХЛТ на основе 5-ФУ vs только гастрэктомия	Не показано преимущества в ОВ при добавлении ХЛТ у больных со стадиями IV–II. Увеличение ОВ при добавлении ХЛТ у пациентов со стадией III
Pietrantonio F., Raimondi A., Choi Y.Y. et al. Метаанализ исследований MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S [43]	121	Гастрэктомия + адьювантная ХТ vs только гастрэктомия	Отсутствие преимущества в ВБП при добавлении ХТ

Примечание. ХТ – химиотерапия. ХЛТ – химиолучевая терапия. 5-ФУ – 5-фторурацил.

не имеющих альтернативных вариантов лечения. Основанием для одобрения послужили предварительные результаты исследований KEYNOTE-012, -016, -028, -158 и -164, которые включали 149 пациентов с МСН-положительной опухолью [44]. Из них 90 пациентов имели колоректальный рак, 59 – одну из 14 других локализаций первичной опухоли. У 78% пациентов отмечалась продолжительность ответа в течение шести и более месяцев [44]. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 39,6% (95% ДИ 31,7–47,9) [45]. При МСН-положительном колоректальном раке ЧОО достигла 36%, при других локализациях – 46% [44]. По данным пяти исследований, в группе неколоректального рака наибольшая ЧОО зафиксирована у пациентов с РЖ – 56% (95% ДИ 21–86), длительность ответа варьировалась от 5,8+ до 22,1+ месяца [45].

В исследовании KEYNOTE-059 у ранее леченных пациентов с распространенным РЖ, получавших ИКТИО, в МСН-положительных случаях (n = 7) ЧОО составила 57,1% (95% ДИ 18,4–90,1), МСН-отрицательных (n = 167) – 9% (95% ДИ 5,1–14,4) [46].

Согласно данным S. Kim и соавт., у семи пациентов с метастатическим МСН-положительным РЖ при использовании пембролизумаба ЧОО достигла 85,7% [47]. В исследовании A. Marabelle и соавт. пембролизумаб продемонстрировал эффективность у пациентов, не ответивших на стандартную химиотерапию [47]. У 24 пациентов с МСН-положительным РЖ ЧОО составила 45,8% (95% ДИ 25,6–67,2), а ВБП – 11 месяцев (95% ДИ 2,1 месяца – значение не достигнуто) [48].

В подгрупповом анализе исследования SNECKMATE-032 также показано, что ЧОО и 12-месячная ОВ у пациентов с распространенным РЖ с МСН, получавших анти-PD-1-терапию ниволумабом (n = 7),

выше, чем у пациентов без МСН (n = 18): 29 против 11% и 57 против 33% соответственно [49].

Несмотря на многообещающие результаты апостериорного анализа описанных выше клинических исследований, количество пациентов, данные которых проанализированы, не так много. Кроме того, отмечается большая вариабельность доверительного интервала при оценке конечных точек выживаемости.

Данные метаанализа, включавшего исследования фазы III KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100 и KEYNOTE-061, подтвердили эффективность применения ИКТИО в монорежиме либо в комбинации с химиотерапией у больных РЖ с МСН [50]. Из 2545 пациентов с РЖ, у которых оценивали статус МСН, 123 (4,8%) имели МСН. Показано преимущество анти-PD-1-терапии в отношении ОВ перед химиотерапией в зависимости от статуса МСН: при наличии МСН ОР составило 0,34 (95% ДИ 0,21–0,54), в отсутствие МСН – 0,85 (95% ДИ 0,71–1,00). При этом эффективность ИКТИО в двух подгруппах существенно различалась (p = 0,003). При использовании схем на основе ИКТИО наличие МСН также ассоциировалось с увеличением ВБП и ЧОО: ОР составило 0,57 (95% ДИ 0,33–0,97; p = 0,04) и 1,76 (95% ДИ 1,10–2,83; p = 0,02) соответственно [50]. Однако, согласно метаанализу, в клинических исследованиях не представлены данные о ВБП и ЧОО у пациентов без МСН, что не позволяет непосредственно сравнить различия этих контрольных точек между двумя подгруппами [50].

Заключение

МСН является перспективным маркером прогноза у пациентов с локализованным и местнораспространенным РЖ, а также предиктором эффективности ИКТИО в случаях распространенного РЖ. ☺

Литература

1. Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The pattern of signatures in gastric cancer prognosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 6. P. 1658.
2. Kang B.W, Chau I. Current status and future potential of predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitors in gastric cancer // *ESMO Open.* 2020. Vol. 5. № 4. P. e000791.
3. Ratti M, Lampis A, Hahne J.C. et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches // *Cell. Mol. Life Sci.* 2018. Vol. 75. № 22. P. 4151–4162.
4. Wang Q, Xie Q, Liu Y. et al. Clinical characteristics and prognostic significance of TCGA and ACRG classification in gastric cancer among the Chinese population // *Mol. Med. Rep.* 2020. Vol. 22. № 2. P. 828–840.
5. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular classification of gastric adenocarcinoma // *Gastroenterology Res.* 2019. Vol. 12. № 6. P. 275–282.
6. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in gastric cancer: between lights and shadows // *Cancer Treat. Rev.* 2021.
7. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // *Злокачественные опухоли.* 2019. Т. 9. № 4. С. 59–69.
8. Li K, Luo H, Huang L. et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know // *Cancer Cell Int.* 2020. Vol. 20. ID 16.
9. Capelle L.G, van Grieken N.C.T, Lingsma H.F. et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138. № 2. P. 487–492.
10. Kim J, Braun D, Ukaegbu C. et al. Clinical factors associated with gastric cancer in individuals with Lynch syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18. № 4. P. 830–837.e1.
11. Fang W.-L., Chang S.-C., Lan Y.-T. et al. Molecular and survival differences between familial and sporadic gastric cancers // *BioMed Res. Int.* 2013.
12. Abrha A, Shukla N.D, Hodan R. et al. Universal screening of gastrointestinal malignancies for mismatch repair deficiency at Stanford // *JNCI Cancer Spectrum.* 2020. Vol. 4. № 5. P. pkaa054.
13. Leite M, Corso G, Sousa S. et al. MSI phenotype and MMR alterations in familial and sporadic gastric cancer // *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 128. № 7. P. 1606–1613.
14. Cortes-Ciriano I, Lee S, Park W.-Y. et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers // *Nature Commun.* 2017. Vol. 8. ID 15180.
15. Shokal U, Sharma P.C. Implication of microsatellite instability in human gastric cancers // *Indian J. Med. Res.* 2012. Vol. 135. № 5. P. 599–613.
16. Lee H.S, Choi S.L, Lee H.K. et al. Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability // *Mod. Pathol.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 632–640.
17. Liu X, Meltzer S.J. Gastric cancer in the era of precision medicine // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 3. № 3. P. 348–358.
18. Shin S.-J., Kim S.Y., Choi Y.Y. et al. Mismatch repair status of gastric cancer and its association with the local and systemic immune response // *Oncologist.* 2019. Vol. 24. № 9. P. e835–e844.
19. Kang B.W, Kim J.G, Lee I.H. et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes for gastric cancer in the era of immunology // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 9. № 7. P. 293–299.
20. Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N. et al. PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 4633.
21. Kujaruk M, Salanova R, Ruiz G. et al. Molecular and pathological features in patients with gastric cancer in Argentina. Association between Epstein Barr Virus, MSI, PD-L1 expression and T-cells infiltration // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. P. iv85.
22. Pöttsch M, Berg E, Hummel M. et al. Better prognosis of gastric cancer patients with high levels of tumor infiltrating lymphocytes is counteracted by PD-1 expression // *OncImmunity.* 2020. Vol. 9. № 1. P. 1824632.
23. Kim K.-J., Lee K.S., Cho H.J. et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells and CD8+ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers // *Hum. Pathol.* 2014. Vol. 45. № 2. P. 285–293.
24. Chiaravalli A.M., Feltri M., Bertolini V. et al. Intratumour T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterised for microsatellite instability and Epstein – Barr virus infection // *Virchows Archiv.* 2006. Vol. 448. № 3. P. 344–353.
25. Gu L, Chen M, Guo D. et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 8. P. e0182692.
26. Gilson P, Merlin J.-L., Harlé A. Detection of microsatellite instability: state of the art and future applications in circulating tumour DNA (ctDNA) // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13. № 7. P. 1491.
27. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. № 8. P. 1232–1243.
28. Pagin A, Zerimech F, Leclerc J. et al. Evaluation of a new panel of six mononucleotide repeat markers for the detection of DNA mismatch repair-deficient tumours // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108. № 10. P. 2079–2087.
29. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N. et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients // *Cancer Med.* 2018. Vol. 7. № 3. P. 746–756.
30. Amonkar M, Lorenzi M, Zhang J. et al. Structured literature review (SLR) and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in gastric, colorectal, and esophageal cancers // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. P. e15074–e15074.

31. Vos E.L., Maron S.B., Krell R.W. et al. The interaction between microsatellite instability high (MSI-high) gastric cancer and chemotherapy on survival // J. Clin. Oncol. 2021. Vol. 39. № 3. Suppl. P. 244.
32. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review // J. Oncol. 2020.
33. Del Arco C., Ortega Medina L., Estrada Muñoz L. et al. Are Borrmann's types of advanced gastric cancer distinct clinicopathological and molecular entities? A Western study // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13. № 12. P. 3081.
34. Mathiak M., Warneke V.S., Behrens H.-M. et al. Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: urgent need for standardization // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 2017. Vol. 25. № 1. P. 12–24.
35. Polom K., Marano L., Marrelli D. et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer // Br. J. Surg. 2018. Vol. 105. № 3. P. 159–167.
36. Di Bartolomeo M., Morano F., Raimondi A. et al. Prognostic and predictive value of microsatellite instability, inflammatory reaction and PD-L1 in gastric cancer patients treated with either adjuvant 5-FU/LV or sequential FOLFIRI followed by cisplatin and docetaxel: a translational analysis from the ITA // Oncologist. 2020. Vol. 25. № 3. P. e460–e468.
37. Miceli R., An J., Di Bartolomeo M. et al. Prognostic impact of microsatellite instability in Asian gastric cancer patients enrolled in the ARTIST trial // Oncology. 2019. Vol. 97. № 1. P. 38–43.
38. An J.Y., Kim H., Cheong J.-H. et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 131. № 2. P. 505–511.
39. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.-J. et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study // Ann. Surg. 2019. Vol. 270. № 2. P. 309–316.
40. Kim S.Y., Choi Y.Y., An J.Y. et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: results from a large cohort with subgroup analyses // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 137. № 4. P. 819–825.
41. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3. № 9. P. 1197–1203.
42. Dai D., Zhao X., Li X. et al. Association between the microsatellite instability status and the efficacy of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer // Front. Oncol. 2020. Vol. 9. P. 1452.
43. Pietrantonio F., Raimondi A., Choi Y.Y. et al. MSI-GC-01: individual patient data (IPD) meta-analysis of microsatellite instability (MSI) and gastric cancer (GC) from four randomized clinical trials (RCTs) // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 35. P. 3392–3400.
44. Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors // Clin. Cancer Res. 2019. Vol. 25. P. 3753–3758.
45. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017 // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s014lbl.pdf.
46. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4. № 5. P. e180013.
47. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J. et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer // Nat. Med. 2018. Vol. 24. № 9. P. 1449–1458.
48. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 38. № 1. P. 1–10.
49. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E. et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 28. P. 2836–2844.
50. Pietrantonio F., Randon G., Di Bartolomeo M. et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials // ESMO Open. 2021. Vol. 6. № 1. P. 100036.

Microsatellite Instability in Gastric Cancer: Basics and Clinical Applications

A.A. Musaelyan^{1,2}, K.A. Oganyan¹, V.D. Nazarov, PhD¹, S.V. Lapin, PhD¹, S.V. Orlov, PhD, Corr. Mem. of the RASci.^{1,2}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² Research Institute of Medical Primatology, Sochi

Contact person: Aram A. Musaelyan, a.musaelyan8@gmail.com

Gastric cancer (GC) is one of the most common causes of cancer mortality. A special group, according to the molecular classification, is microsatellite instability (MSI)-positive GC. MSI is a reflection of a defective mismatched repair system. Due to the hypermutated phenotype, such tumors are highly immunogenic, which makes them susceptible to immune checkpoint inhibitors (ICIs). MSI can serve as a marker of a favorable prognosis in patients with GC and lack of effectiveness of adjuvant chemotherapy. This review summarizes the data on the molecular basis, clinical and morphological features, prognostic value, as well as the possibility of using ICI in patients with GS with MSI.

Key words: microsatellite instability, gastric cancer, immunotherapy, adjuvant chemotherapy



Дистанционное анкетирование населения как инструмент ранней диагностики злокачественных новообразований

И.П. Сафонцев, к.м.н., А.М. Бударев, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Сафонцев И.П., Бударев А.М., Зуков Р.А. Дистанционное анкетирование населения как инструмент ранней диагностики злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 30. С. 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-30-18-24

В условиях пандемии COVID-19 анкетирование как метод выявления и формирования факторов риска развития заболеваний в группе пациентов, обращающихся за медицинской помощью в медицинские организации, приобретает особую актуальность. На основании анализа результатов анкетирования населения Красноярского края выявлена связь факторов риска с полом, возрастом, уровнем образования и образом жизни пациентов.

Ключевые слова: анкетирование, профилактика, злокачественные новообразования, раннее выявление

Актуальность

Смертность от злокачественных новообразований является актуальной медико-социальной проблемой как в России, так и в мире. В общей структуре смертности населения в Российской Федерации злокачественные новообразования занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Заболеваемость, инвалидность и смертность вследствие онкологических заболеваний имеют не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение. Кроме того, социальный аспект данного заболевания обусловлен старением населения в большинстве развитых стран мира, а в развивающихся странах – низким развитием системы здравоохранения и негативным влиянием неблагоприятных экологических факторов на здоровье населения [1–3].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Красноярском крае с 1994 г. демонстрирует тенденцию к росту (2014 г. – 214,9 случая на 100 тыс. населения; 2019 г. – 480,4 случая на 100 тыс. населения), что прежде всего обусловлено проведением целевого, интенсивного поиска онкопатологии медицинскими работниками первичной медико-санитарной помощи, возросшими профессиональными компетенциями, проведением диспансеризации, профилактических осмотров, улучшением статистического учета, увеличением доли лиц пожилого возраста среди населения [4, 5]. При этом следует отметить, что по итогам 2020 г. показатель заболе-

ваемости снизился до 422,2 случая на 100 тыс. населения, что в первую очередь связано с введением эпидемиологических ограничений по новой коронавирусной инфекции COVID-19. Введение данных ограничений повлияло на снижение числа лиц, прошедших профилактические медицинские осмотры и диспансеризацию, а также привело к снижению обращаемости населения за медицинской помощью. В абсолютных цифрах в 2020 г. по сравнению с 2019 г. в Красноярском крае не выявлено порядка 1700 новых случаев злокачественных новообразований (рисунок). При этом в рамках реализации национального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» утвержден ряд мероприятий по своевременной и качественной диагностике злокачественных новообразований у пациентов с возможными факторами риска. В связи этим анализ и изучение факторов риска развития злокачественных новообразований у населения является важным инструментом в вопросах организации маршрутизации пациентов, планировании онкологической помощи, реализации региональных противораковых программ и организации специализированной помощи населению. Кроме того, проводимая работа вписывается в контекст принятых на семидесятой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения положений о продолжении проведения профилактики рака и борьбе с ним [4].

Один из возможных инструментов для реализации поставленных задач на территории Красноярского



Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Красноярском крае за 1994–2020 гг. на 100 тыс. населения

края – дистанционная форма выявления лиц с риском развития злокачественных новообразований, или дистанционное анкетирование. Данный механизм оптимален в условиях ограничительных мер по COVID-19.

Анкетирование как метод выявления и формирования факторов риска развития заболеваний в группе пациентов, обращающихся за медицинской помощью в медицинские организации, показал высокую эффективность. Так, выявлена связь факторов риска с полом, возрастом и уровнем образования пациентов, образом жизни. Это следует учитывать специалистам центров здоровья и медицинских организаций при оказании первичной врачебной медико-санитарной помощи населению [7].

Цель – выявить факторы риска развития злокачественных новообразований у населения с использованием дистанционного анкетирования.

Материал и методы

В основу данной работы положен анализ результатов анкетирования населения Красноярского края. Анкета включала вопросы, направленные на выявление факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у лиц, не проходивших профилактических осмотров и диспансеризации, с целью привлечения на обследование в медицинские организации первичной медико-санитарной помощи.

Анкета разработана на основании методических рекомендаций Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, эпидемиологического

анализа по злокачественным новообразованиям и факторов риска, преобладающих на территории региона [8].

Анкета включала 24 общих вопроса для лиц обоего пола, а также один дополнительный вопрос для мужчин и пять дополнительных вопросов для женщин. Основная часть вопросов анкеты была направлена на выявление наследственной предрасположенности к заболеваниям, определение образа жизни, выявление имеющихся факторов риска (избыточная масса тела – ожирение, нерациональное питание, курение), возможной симптоматики злокачественных новообразований (со стороны органов пищеварения, дыхания, пищеварительной системы и репродуктивной сферы), оценку прохождения медицинских осмотров и обращения за медицинской помощью (приложение).

Обработка и анализ анкет проводились в два этапа. На первом этапе пациент заполнял и направлял анкету на адрес отделения профилактики и выездной работы Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Специалисты отделения на основании данных анкет рассчитывали индекс массы тела, изучали наличие факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, симптоматику и жалобы пациентов.

На втором этапе на основании анализа анкеты составлялся перечень дополнительных уточняющих вопросов, позволяющих определить индивидуальные риски.

В анкетировании приняли участие 630 человек в возрасте старше 18 лет без установленного диагноза



Таблица 1. Распределение респондентов по фактору курения

Показатель	Всего анкет	Возраст, лет						
		18–34	35–39	40–54	55–59	60–64	65–74	≥ 75
Количество анкет, абс.	287	55	47	120	33	15	9	6
Мужчины, абс.	20	7	5	5	2	0	0	1
Женщины, абс.	267	49	43	115	31	15	9	5
<i>Никогда не курившие</i>								
Всего, абс.	146	24	22	61	21	10	6	1
Мужчины, абс.	5	2	2	1	0	0	0	0
Доля мужчин, %	25,0	28,6	40,0	20,0	0	0	0	0
Женщины	142	22	20	60	21	10	6	1
Доля женщин, %	52,8	44,9	46,5	52,2	71,0	66,7	66,7	20,0
<i>Бросившие курить</i>								
Всего, абс.	67	14	15	26	6	3	2	1
Мужчины, абс.	6	2	1	2	1	0	0	0
Доля мужчин, %	30,0	28,6	20,0	40,0	50,0	0	0	0
Женщины, абс.	61	12	14	24	5	3	2	1
Доля женщин, %	22,9	24,5	32,6	20,9	16,1	20,0	22,2	20,0
<i>Курящие менее десяти лет</i>								
Всего, абс.	14	9	2	1	0	0	0	0
Мужчины, абс.	4	3	1	0	0	0	0	0
Доля мужчин, %	20,0	42,9	20,0	0	0	0	0	0
Женщины, абс.	10	7	2	1	0	0	0	0
Доля женщин, %	3,8	14,3	4,7	0,9	0	0	0	0
<i>Курящие более десяти лет</i>								
Всего, абс.	60	8	8	32	5	2	1	4
Мужчины, абс.	5	0	1	2	1	0	0	1
Доля мужчин, %	25,0	0	20,0	40,0	50,0	0	0	100,0
Женщины, абс.	55	8	7	30	4	2	1	3
Доля женщин, %	20,6	16,3	16,3	26,1	12,9	13,3	11,1	60,0

злокачественного новообразования, не состоящих на учете у врача-онколога.

Результаты

С начала реализации данного проекта (сентябрь 2020 г.) по апрель 2021 г. в отделение профилактики поступило 630 анкет. Основную часть ($n = 407$) составили анкеты из размещенной в интернете google-формы. Кроме того, анкеты поступали посредством электронной почты и на бумажных носителях почтой России.

По состоянию на 1 июля 2021 г. было обработано 597 анкет и направлено 464 индивидуальных ответа. В 133 случаях ответить на полученные анкеты не представилось возможным из-за некачественного заполнения: отсутствовали контактные данные (47 анкет), ошибки в адресе электронной почты (31 анкета) или контактном телефоне (17 анкет). 17 респондентов отказались отвечать на уточняющие вопросы и получать результаты анкетирования (дефект информирования при анкетировании).

На первом этапе был проведен детальный анализ 287 анкет (267 анкет, заполненных женщинами, и 20 – мужчинами). Возрастной пик пришелся на возраст-

ную группу 40–54 года ($n = 120$), что в целом было связано с повышением факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (гипертоническая болезнь, избыточный вес, ожирение и т.д.). Поскольку часть респондентов к этому возрасту обычно имеет осложнения данных заболеваний, приоритет смещается в сторону беспокойства о здоровье.

При анализе факторов риска было выявлено следующее. Из 147 респондентов, указавших на отсутствие фактора курения, 20 (13,6%) отметили наличие стойкого кашля, 36 (25,5%) – одышку, 12 (8,2%) – боль в грудной клетке.

Из 67 человек, отметивших отказ от курения, 9 (13,4%) жаловались на стойкий кашель, 26 (38,8%) – на боль в грудной клетке, одышку.

Группа лиц со стажем курения менее десяти лет считывала 14 человек. Пять (35,7%) из них жаловались на одышку и боль в грудной клетке.

Группу людей со стажем курения более десяти лет составили 60 человек. 12 (20,0%) из них жаловались на упорный кашель, 27 (45,0%) – на одышку и боль в грудной клетке. Различия в жалобах со стороны дыхательной системы в группах курящих, бросивших курить и никогда не куривших, статистически



Таблица 2. Распределение респондентов по фактору избыточного веса и ожирения

Показатель	Всего	Возраст, лет						
		18–34	35–39	40–54	55–59	60–64	65–74	≥ 75
Количество анкет, абс.	287	55	47	120	33	15	9	6
Мужчины, абс.	20	7	5	5	2	0	0	1
Женщины, абс.	267	49	43	115	31	15	9	5
<i>Нормальный вес (ИМТ 18,0–24,9 кг/м²)</i>								
Всего, абс.	140	38	22	44	11	2	3	0
Мужчины, абс.	6	3	1	0	2	0	0	0
Доля мужчин, абс.	30,0%	42,9%	20,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Женщины, абс.	134	42	25	52	9	2	4	0
Доля женщин, %	50,2	85,7	58,1	45,2	29,0	13,3	44,4	0
<i>Избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²)</i>								
Мужчины, абс.	3	1	0	1	1	0	0	0
Доля мужчин, %	15,0	14,3	0	20,0	50,0	0	0	0
Женщины, абс.	40	4	7	15	7	5	1	1
Доля, %	15,0	8,2	16,3	13,0	22,6	33,3	11,1	20,0
<i>Ожирение 1-й степени (ИМТ 30,0–39,9 кг/м²)</i>								
Женщины, абс.	19	2	1	10	5	0	0	1
Доля женщин, %	7,1	4,1	2,3	8,7	16,1	0	0	20,0
<i>Ожирение 2-й степени (ИМТ > 40 кг/м²)</i>								
Женщины, абс.	0	0	0	0	1	0	0	0
Доля женщин, %	0	0	0	0	3,2	0	0	0

незначимы. Исключение – увеличение доли пациентов с жалобами из числа курящих более десяти лет (табл. 1). Распределение респондентов по фактору избыточного веса и ожирения представлено в табл. 2. При анализе результатов анкетирования по фактору избыточного веса и ожирения ($n = 287$) в 117 (40,8% от общего числа анкет) случаях вес находился в норме. В 77 (26,8%) анкетах содержалось указание на избыточную массу тела. Кроме того, в 42 (54,5%) анкетах присутствовали жалобы на быстро наступающую слабость, в 19 (24,7%) – на кровь на бумаге после акта дефекации. В 7 (9,1%) анкетах присутствовали жалобы на примесь крови в кале, в 6 (7,8%) – на черный стул, в 21 (27,7%) – жалобы на боль при опорожнении кишечника.

В 43 (15,0% общего числа анкет) анкетах была указана первая стадия ожирения, в 25 (58,1%) из них – жалобы на быстро наступающую слабость, утомляемость, в 21 (48,8%) – на следы крови на бумаге после акта дефекации, в 7 (16,3%) – жалобы на черный стул, в 17 (39,5%) – на боль при опорожнении кишечника. В 19 (6,6% общего числа анкет) анкетах имела место вторая стадия ожирения. В 15 (78,9%) из них содержались жалобы на быстро наступающую слабость, утомляемость, в 9 (47,4%) – жалобы на свежую кровь на бумаге после акта дефекации, в 3 (15,8%) – на примесь крови в кале, в 1 (5,3%) – на черный стул, в 9 (47,4%) – на боль при акте дефекации.

Прослеживается повышение частоты жалоб на общую утомляемость по мере увеличения степени ожирения.

При этом в группе пациентов с повышенным весом преобладали жалобы со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта. Так, 30 (48,4%) респондентов отметили следы крови на бумаге после акта дефекации, 17 (27,4%) – боль при опорожнении кишечника, 9 (14,7%) – боль при акте дефекации, 7 (11,2%) – черный стул, 3 (4,8%) – примесь крови в кале.

В 203 (70,7%) случаях отмечалась отягощенная наследственность по злокачественным новообразованиям.

По итогам проанализированных анкет была осуществлена обратная связь с респондентами для уточнения дополнительных вопросов. Их перечень формировался индивидуально на основании указанных рисков, что позволило персонализировать работу и повысить качество выявления риска в каждом конкретном случае.

На основании полученных ответов пациентам направляли ответ с рекомендациями по дальнейшей тактике наблюдения.

Так, часть рекомендаций носила типовой характер, в том числе по питанию, физической активности, режиму труда и отдыха, отказу от курения. В перечень рекомендаций обязательно входило прохождение диспансеризации и мероприятий онкологического скрининга в ее составе.

Кроме того, по результатам анализа анкет и обратной связи респондентам направляли рекомендации по прохождению профилактических осмотров/диспансеризации и дальнейшей маршрутизации. В медицинские организации первичного звена обратился 51 (17,7%) пациент. В Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского было направлено 17 (5,9%) пациентов с выявленными факторами риска и жалобами, из



них диагноз злокачественного новообразования установлен у 9 (3,1%). При этом полученные данные коррелируют с результатами, полученными при выявлении факторов риска развития ряда злокачественных новообразований [9].

Следует обратить внимание на адекватность интерпретации большинством респондентов сути данной работы и понимании значения здорового образа жизни, факторов риска и их влияния на возникновение заболеваний. Заинтересованность населения в минимизации рисков развития злокачественных новообразований послужила одной из причин участия в анкетировании [10].

Заключение

В условиях напряженной эпидемической обстановки, возможных ограничений на проведение диспансеризации и медицинских осмотров внедрение дистанционных форм работы (анкетирование населения) является эффективным инструментом в выявлении факторов риска развития злокачественных новообразований. Данный подход носит индивидуальный характер и может служить альтернативой традиционным методам индивидуальной первичной и вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. ☺

Литература

1. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год // minzdrav.gov.ru/ministry/programms/doklad-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-i-organizatsii-zdravoohraneniya-po-itogam-deyatelnosti-organov-ispolnitelnoy-vlasti-sub-ektov-rossiyskoy-federatsii-za-2014-god.
2. Prüss-Ustün A., Mathers C., Corvalán C. et al. Introduction and methods: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva: WHO, 2003.
3. Cogliano V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable exposures associated with human cancers // JNCI. 2011. Vol. 103. № 24. P. 1827–1839.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020.
6. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275679/A70_R12-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
7. Голенков А.В., Марков Д.С., Воропаева Л.А. и др. Оценка факторов риска развития заболеваний на основе анкетирования, проводимого в центре здоровья // Заместитель главного врача. 2012. № 12 (79). С. 24–31.
8. Драккина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. М.: Красногорская типография, 2019.
9. Смирнова Е.Г., Семак А.Н., Евтух В.А., Мельнов С.Б. Использование анкетирования для выявления факторов риска рака почки. Сахаровские чтения 2016 года: экологические проблемы XXI века. Материалы 16-й Международной научной конференции. Минск: Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова, 2016. С. 99–100.
10. Власова Ю.Б., Фомин А.А., Дубровина А.С. и др. Исследование представлений населения о здоровом образе жизни и распространении отдельных факторов риска здоровью, перспектива использования результатов. VII Ежегодные чтения памяти доктора Ф.Х. Граля. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции для врачей. Пермь: Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения», 2021. С. 21–37.

Remote Population Survey as a Tool for Early Diagnosis of Malignant Neoplasms

I.P. Safontsev, PhD, A.M. Budarev, R.A. Zykov, PhD, Prof.

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

In the conditions of COVID-19, the questionnaire as a method of identifying and forming risk factors for the development of diseases in a group of patients seeking medical care in medical organizations is becoming particularly relevant. Based on the analysis of the results of the survey of the population of the Krasnoyarsk Territory, the relationship of risk factors with gender, age, level of education and lifestyle of patients was revealed.

Key words: questionnaires, prevention, malignant neoplasms, early detection



Приложение

Чтобы определить риски развития злокачественных новообразований, ответьте, пожалуйста, на вопросы анкеты*

ФИО _____ Возраст _____ лет
 Адрес проживания _____
 Контакты (телефон, e-mail) _____
 Дата заполнения анкеты _____
 Жалобы на момент заполнения анкеты _____

Антропометрические данные: рост (см) _____ масса тела с точностью до 0,1 кг _____

(взвешиваться нужно с утра, натощак, после отправления физиологических потребностей)

№ п/п	Вопросы	Да	Нет
1	Есть ли профессиональная вредность в работе?		
2	Характер вредности: <ul style="list-style-type: none"> ▪ гербициды, пестициды ▪ нефтепродукты (этилированный бензин и т.д.) ▪ другие (какие именно, указать) 		
3	Были ли у Ваших родственников выявлены опухолевые заболевания?		
4	Вы курите (или курили, но бросили)? <ul style="list-style-type: none"> ▪ нет, никогда не курил(а) ▪ курю _____ лет ▪ курил(а) _____ лет ▪ бросил(а) _____ лет назад 		
4а	Сколько сигарет в день Вы выкуриваете (выкуривали): <ul style="list-style-type: none"> ▪ меньше пачки, по _____ сигарет в день ▪ одну пачку и больше, по _____ сигарет в день 		
5	Часто ли Вы болеете воспалением легких? Остается ли повышение температуры после завершения лечения?		
6	Не замечали ли Вы у себя: <ul style="list-style-type: none"> ▪ беспричинных подъемов температуры? ▪ упорного сухого кашля или со слизистой мокротой и прожилками крови? ▪ одышки и болей в груди? ▪ стойкого снижения звучности голоса или осиплости? 		
7	Вас беспокоит быстронаступающая слабость, утомляемость?		
8	Вас беспокоит повышенная потливость?		
9	Вы отмечаете у себя бледность кожных покровов?		
10	Вас беспокоит: <ul style="list-style-type: none"> ▪ беспричинный кожный зуд? ▪ появление язв, эрозий или каких-либо образований на коже (губах)? ▪ появление или изменение пигментных образований на коже? ▪ появление язв, эрозий, новообразований в полости рта? 		
11	Вас беспокоят: <ul style="list-style-type: none"> ▪ синяки (подкожные кровоизлияния)? ▪ частые обильные кровотечения? 		
12	Вас беспокоят: <ul style="list-style-type: none"> ▪ боли в костях? ▪ конечностях? ▪ ребрах? ▪ груди? 		
13	Была ли беспричинная потеря веса (более чем на 10% за последние 6 месяцев)?		
13а	Было ли стойкое ухудшение аппетита, неприятие каких-либо видов пищи?		



14	Вы отмечаете проявление лимфоузлов: <ul style="list-style-type: none"> ▪ на шее? ▪ в подмышечной области? ▪ в паховых областях? 		
15	Вас беспокоят боли, застревание пищи, ощущение инородного тела в горле или пищеводе при глотании?		
16	Вас беспокоят боли в эпигастрии?		
17	Вы отмечаете у себя появление желтушности кожи или глаз?		
18	Вы отмечаете: <ul style="list-style-type: none"> ▪ неприятные ощущения или боли при опорожнении кишечника в области заднего прохода, крестца, копчика, половых органов или прямой кишки? ▪ запоры более 3 дней? 		
19	У Вас бывает: <ul style="list-style-type: none"> ▪ в кале примесь слизи? ▪ в кале примесь крови? ▪ черный стул? ▪ свежая кровь на бумаге после дефекации? 		
20	Вас беспокоят ложные позывы на стул?		
21	При мочеиспускании Вас беспокоит: <ul style="list-style-type: none"> ▪ учащение? ▪ затруднение? ▪ боли? 		
22	Вы замечали примесь: <ul style="list-style-type: none"> ▪ слизи? ▪ крови? ▪ «песка», хлопьев в моче? 		
23	Когда вы в последний раз проходили флюорографию (или рентгенографию грудной клетки)? <ul style="list-style-type: none"> ▪ никогда не проходил(а) ▪ в течение последнего года ▪ более года назад 		
24	Когда вы в последний раз проходили медосмотр в смотровом кабинете? <ul style="list-style-type: none"> ▪ никогда не проходил(а) ▪ в течение последнего года ▪ более года назад 		
<i>Для мужчин</i>			
25	Вас беспокоят бородавчатые разрастания, мокнутие полового члена?		
<i>Для женщин</i>			
26	Проводите ли Вы самообследование молочных желез?		
27	Осматривали ли Ваши молочные железы медицинские работники?		
28	Вы замечаете появление: <ul style="list-style-type: none"> ▪ периодических болей, уплотнения в молочной железе? ▪ деформаций молочных желез, экземы в области соска, кровянистых или иных выделений, изменений на коже в виде «лимонной корочки»? 		
29	Вы замечаете появление: <ul style="list-style-type: none"> ▪ спонтанных кровянистых выделений из влагалища вне менструаций, в менопаузе? ▪ кровянистых выделений после полового акта, гигиенических процедур, гинекологического обследования? ▪ болезненности в нижнем отделе живота при половом акте? ▪ зуда в области входа во влагалище и наружных половых органов? ▪ появление изъязвлений, трещин, новообразований в области наружных половых органов? ▪ необычных выделений из влагалища (обильных, пенистых, с запахом)? ▪ увеличение размеров живота на фоне умеренной прибавки массы тела или снижение ее? 		
30	У Вас находили эрозию шейки матки при последнем гинекологическом осмотре?		

* Предоставляя данную анкету, субъект дает согласие на обработку его персональных данных.

10
лет

РЕКОНСТРУКЦИЯ ФОРМЫ
УПРАВЛЕНИЕ ВРЕМЕНЕМ

📅 30 ноября – 02 декабря 2021

📍 Центр международной торговли

ЮБИЛЕЙНЫЙ
X Национальный конгресс
с международным участием

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ,
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
И КОСМЕТОЛОГИЯ

16+ Реклама

Участие в мероприятии
БЕСПЛАТНОЕ!

Конгресс-оператор:
Ассоциация «Междисциплинарный Медицинский Альянс»
Телефоны: +7 (495) 174-70-07
Электронная почта: plastsur@mdma.msk.ru

plastsur.ru



Химиоэмболизация ветвей левой наружной сонной артерии

Т.Ф. Ибрагимов, Р.А. Почивалин, Т.Р. Абрамян, Л.Л. Бурдина

Адрес для переписки: Тимур Фаритович Ибрагимов, timurit@yandex.ru

Для цитирования: Ибрагимов Т.Ф., Почивалин Р.А., Абрамян Т.Р., Бурдина Л.Л. Химиоэмболизация ветвей левой наружной сонной артерии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 30. С. 26–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-30-26-28

Базальноклеточный рак (базалиома) обычно возникает на открытых кожных покровах – шее, лице, волосистой части головы. Только 10% всех базальноклеточных карцином локализируются на туловище, большинство располагается на голове и шее. Обычно базалиому удаляют оперативным путем. Самая опасная локализация базалиомы – наружный и внутренний углы глазной щели, носогубные складки, окружность наружного слухового прохода и задней борозды ушной раковины. В этих случаях имеет место глубокая инвазия опухоли в подлежащие ткани и причиной смертельного исхода обычно становится кровотечение из крупных сосудов. В представленном случае опухоль (базальноклеточный рак) локализовалась в левой заушной области и проросла в сосцевидный отросток, в заднюю черепную ямку и наружный слуховой проход. Пациенту была проведена химиоэмболизация ветвей левой наружной сонной артерии микросферами DC Bead 300–500 мкр, предварительно нагруженными 80 мг доксорубицином, с хорошим клиническим эффектом в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: базальноклеточная карцинома, химиоэмболизация, инвазия, микросферы DC Bead

Введение

Базальноклеточный рак (БКР) является наиболее распространенной злокачественной опухолью кожи и наиболее распространенным типом рака [1]. Базалиома относится к самым часто встречающимся злокачественным новообразованиям кожных покровов – 750 000 новых случаев в мире [2–3]. БКР представлен атипичными клетками базального слоя эпидермиса или атипичными базальными клетками придатков кожи и почти всегда локализуется в областях с обильным волосным покровом, подверженных воздействию солнечных лучей. Обычно это медленно растущие новообразования, редко метастазирующие. Иногда базалиома способна к инвазивному росту с деструкцией прилежащих структур по периферии опухоли [4]. К факторам риска развития БКР относятся ультрафиолетовое излучение, принадлежность к европеоидной расе, возраст, мужской пол, иммунодепрессия. Базалиома – одна из форм рака кожи, индуцированная вредным воздействием солнечных лучей на открытые участки кожи [5–7].

Клинический случай

Пациент Е. поступил в онкологическое отделение Подольской городской клинической больницы по поводу опухолевидного образования в области правой ушной раковины, общей слабости. Диагноз: продолженный рост базалиомы заушной области слева с прорастанием в сосцевидный отросток, заднюю черепную ямку, наружный слуховой проход.

Из анамнеза: считает себя больным с 1997 г., когда появились образования на лице (нос, щека, заушная область слева). В 2002 г. обследован в онкологическом центре в Армении. Цитограмма: область носа – плоскоклеточный рак с признаками ороговеивания; щека – БКР; теменно-заушная область – солидная базалиома. В 2002 г. проведена лучевая терапия (суммарная очаговая доза – 60,8 Гр). Прогрессирование заболевания отмечалось в 2008 г. – рецидив опухоли левой заушной области и 2013 г. – появление новых аналогичных образований в различных областях волосистой части головы и шеи. 25 апреля 2014 г. в онкологическом центре (Армения) выполнена операция – широкая иссечение базалиомы кожи теменной, левой височной областей и задней поверхности шеи (опухоль кожи левой околоушной области не иссечена ввиду местной распространенности процесса). Гистологическое исследование: солидная и аденоидная базалиома.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи и головы от 26 мая 2014 г.: МР-картина узлового образования в левой заушной области, прорастающего в сосцевидный отросток, окутывающего наружный слуховой проход, вызывающего сужение и деформацию просвета, прорастающего в заднюю черепную ямку (рис. 1). Во время стационарного лечения выявлена опухоль мочевого пузыря (ультразвуковое исследование – 2,4×2,1 см, вид «цветной капусты»). От рекомендованной трансуретральной резекции образования мочевого пузыря пациент отказался.

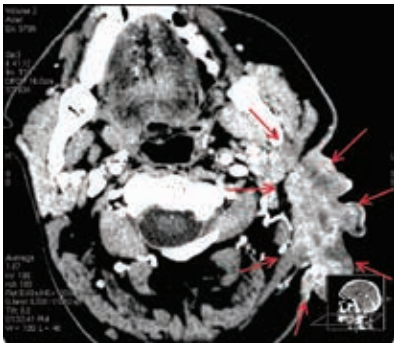


Рис. 1. МРТ: узловое новообразование в левой заушной области, прорастающее в сосцевидный отросток, окутывающее наружный слуховой проход, прорастающее в заднюю черепную ямку

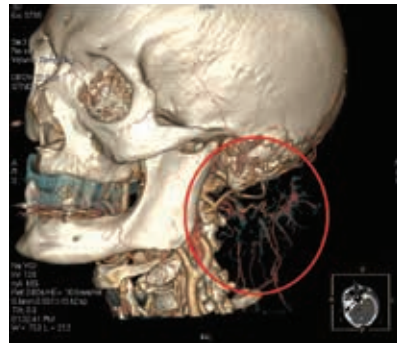


Рис. 2. Компьютерная 3D-ангиография: патологическая сосудистая сеть с неровными контурами в левой заушной области

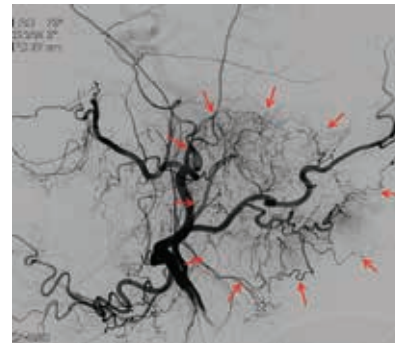


Рис. 3. Селективная ангиография левой наружной сонной артерии: патологическая сосудистая сеть с неровными контурами

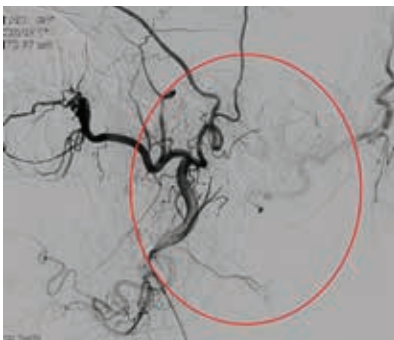


Рис. 4. Селективная ангиография левой наружной сонной артерии после химиоэмболизации: патологическая сосудистая сеть не визуализируется

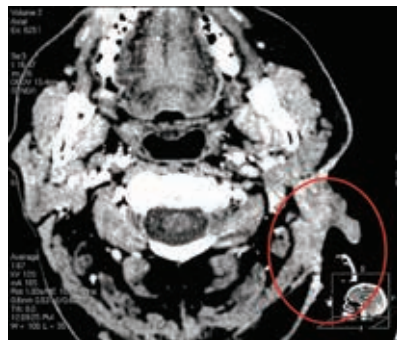


Рис. 5. Контрольная МРТ: значительное уменьшение новообразования в левой заушной области

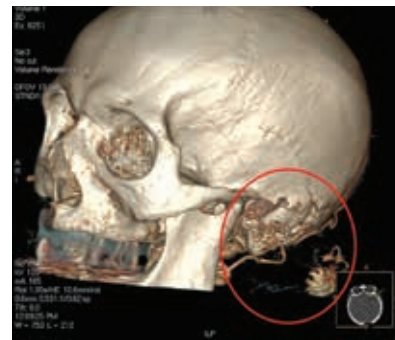


Рис. 6. Контрольная компьютерная 3D-ангиография: патологическая сосудистая сеть не визуализируется

Status localis: в заушной области слева, с переходом на область шеи – опухолевое образование неправильной формы, на широком основании, имеющее вид «цветной капусты», размером до 7,0×5,0 см. Регионарные лимфоузлы увеличены, преимущественно слева.

Общий анализ крови: уровень гемоглобина – 87,0 г/дл, уровень тромбоцитов – 603 000/мм³. Функциональные биохимические показатели печени и почек, коагулограмма – в норме.

Принято решение о выполнении химиоэмболизации ветвей левой наружной сонной артерии (ЛНСА). Перед химиоэмболизацией (с целью маршрутизации) выполнена компьютерная томография в ангиорежиме с 3D-моделированием (рис. 2). На селективной ангиографии ЛНСА выявлена патологическая сосудистая сеть (рис. 3). Химиоэмболизация проводилась под контролем низкодозной импульсной флюороскопии с помощью многофункциональной ангиографической системы ALLURA FD20 Xper (PHILIPS, Нидерланды). Сцены ангиографии ветвей ЛНСА, брахиоцефальной ангиографии регистрировались со скоростью шесть кадров в секунду в режиме субтракционной ангиографии с применением рентгеноконтрастного неионного препарата йопромид 370 (Ультравист) (BAYER SCHERING PHARMA AG) 200 мл. Химиоэмболизация ветвей ЛНСА выполнена микросферами DC Bead 300–500 мкр (Biocompatibles UK Ltd, Вели-

кобритания), предварительно нагруженными 80 мг доксорубина. Последовательно суперселективно проведена химиоэмболизация левой нисходящей ветви, передних ушных ветвей и задней ушной артерии. По завершении процедуры выполнена контрольная ангиография ЛНСА. На контрольной ангиограмме патологическая сосудистая сеть не визуализируется (рис. 4). Процедура заняла 60 минут от момента завершения катетеризации правой общей бедренной артерии и до начала гемостаза.

В послеоперационном периоде назначали консервативную инфузионную, дезинтоксикационную, антиоксидантную, гемостатическую, вазопрессорную, симптоматическую терапию. Послеоперационный период протекал без особенностей. В отдаленном послеоперационном периоде отмечалась выраженная положительная динамика в виде резкого уменьшения объема опухоли и области поражения. Контрольная МРТ показала значительное уменьшение новообразования в левой заушной области (рис 5). При контрольной КТ-ангиографии с 3D-моделированием патологическая сосудистая сеть не визуализировалась (рис. 6).

Обсуждение

БКР относится к наиболее распространенным типам кожных опухолей и в 93% случаев локализуется в области головы и шеи [8].



Известны три основных критерия агрессивного течения БКР:

- 1) первоначальный размер опухоли превышает 1 см;
- 2) даже на фоне адекватного лечения имеют место более двух рецидивов;
- 3) на любой стадии заболевания опухоль прорастает в любые другие прилежащие ткани [9].

Дополнительная причина агрессивного течения опухоли – ее локализация в зонах высокого риска, обычно в зоне вокруг ушной раковины, носа и медиального угла глазной щели. По сравнению с другими указанные зоны ассоциируются с наиболее высоким риском рецидива опухоли [8].

Наиболее распространенным методом лечения рака кожи является хирургическое широкое местное иссечение опухоли или микрографическая операция Мохса (Mohs Micrographic Surgery). Тем не менее потенциальным направлением считается местное лечение с применением препаратов имиквимода или флуороцила [10].

Собственный положительный опыт, отсутствие информации в русскоязычной литературе о применении тактики химиоэмболизации базалиомы с глубокой инвазией служат

основанием для более масштабного изучения возможностей данной стратегии как в составе комплексной терапии, так и в качестве самостоятельного метода.

Выводы

На основании представленных данных можно сделать следующие выводы.

1. Применение химиоэмболизации как в составе комплексной терапии, так и в качестве самостоятельного метода лечения призвано улучшить результаты лечения больных БКР кожи с глубокой инвазией, в том числе пациентов с высоким операционным риском радикального открытого вмешательства.
2. Химиоэмболизация с использованием микросфер DC Bead, нагруженных доxorubicinom, позволяет достигать максимальной регионарной концентрации химиопрепарата со снижением системной хемотоксичности и надежной ишемизацией опухоли.
3. Химиоэмболизацию можно выполнять пациентам, у которых высок операционный риск или неприменимо радикальное открытое вмешательство. ☺

Литература

1. Gupta A.K., Daigle D., Martin G. Basal cell carcinoma // *Skinmed*. 2014. Vol. 12. № 1. P. 33–38.
2. Miller D.L., Weinstock M.A. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence // *J. Am. Acad. Dermatol*. 1994. Vol. 30. № 5. Pt. 1. P. 774–778.
3. Betti R., Brusca C., Inselvini E., Crosti C. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body // *Int. J. Dermatol*. 1997. Vol. 36. № 7. P. 503–505.
4. Betti R., Brusca C., Inselvini E., Crosti C. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body // *Int. J. Dermatol*. 1997. Vol. 36. № 7. P. 503–505.
5. Firnhaber J.M. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma // *Am. Fam. Physician*. 2012. Vol. 86. № 2. P. 161–168.
6. Kudchadkar R., Lewis K., Gonzalez R. Advances in the treatment of basal cell carcinoma: hedgehog inhibitors // *Semin. Oncol*. 2012. Vol. 39. № 2. P. 139–144.
7. Brady K.L., Mercurio M.G., Brown M.D. Malignant tumors of the penis // *Dermatol. Surg*. 2013. Vol. 39. № 4. P. 527–547.
8. Netscher D.T., Spira M. Basal cell carcinoma: an overview of tumour biology and treatment // *Plast. Reconstr. Surg*. 2004. Vol. 113. № 5. P. 74E–94E.
9. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology, 9th ed. Mosby, USA, 2004.
10. Firnhaber J.M. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma // *Am. Fam. Physician*. 2012. Vol. 86. № 2. P. 161–168.

Chemoembolization Branches of the Left External Carotid Artery

T.F. Ibragimov, R.A. Pochivalin, T.R. Abramyan, L.L. Burdina

Podolsk City Clinical Hospital

Contact person: Timur F. Ibragimov, timurit@yandex.ru

Basal cell carcinoma usually occurs on the open areas of skin, such as neck, face, scalp. Only 10% of the basal cell carcinoma located all over the body but majority of such cells are located on the head and neck. Usually basal cell carcinoma is possible to remove surgically. The most dangerous localizations of basal cell carcinoma are outer and inner corners of the eye slits, nasolabial folds, circle of the external auditory canal and posterior auricular sulcus. In such cases, there is a deep tumor invasion in presenting tissues and usually strong bleeding from large destroyed vessels leads to death.


In the present case, the tumor (basal cell carcinoma) was located in the left rear section of the ear, sprout in mastoid, in posterior cranial fossa and in the external auditory canal. The patient was made chemoembolization of branches of the left external carotid artery DC Bead particles of 300–500 mkr loaded with 80 mg of doxorubicin with good clinical effect in the late postoperative period.

Key words: basal cell carcinoma, chemoembolization, invasion, microspheres DC Bead

План научно-практических мероприятий РОДВК на 2021 год

 **г. Тула • 26 марта**

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа. Организуется Тульским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 **г. Самара • 16 апреля**

X Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области. Организуется Самарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 **г. Саратов • 27–28 мая**

VIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения». Организуется Саратовским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 **г. Нальчик • 11 июня**

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа. Организуется Кабардино-Балкарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 **г. Москва • 7–10 сентября**

XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Организуется Российским обществом дерматовенерологов и косметологов.

 **г. Севастополь • 8 октября**

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуется региональными отделениями Российского общества дерматовенерологов и косметологов г. Севастополя и Республики Крым.

 **г. Новосибирск • 21–22 октября**

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа. Организуется Новосибирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 **г. Санкт-Петербург • 28–29 октября**

XV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 **г. Казань • 18–19 ноября**

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Организуется региональным отделением Республики Татарстан Российского общества дерматовенерологов и косметологов.



Расширяя возможности для лечения пациентов с BRAF+ метастатической меланомой: комбинация таргетной и иммунной терапии в реальной клинической практике

Симпозиум под таким названием состоялся в июне 2021 г. в рамках Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2021». Ведущие ученые-онкологи из России и Швейцарии, специализирующиеся в сфере лечения рака кожи, обсудили эффективность тройной комбинации на примере научных исследований и клинических случаев.

Эффективность тройной комбинации у BRAF+ пациентов с метастатической меланомой: доказательства и перспективы

Свое выступление Светлана Анатольевна ПРОЦЕНКО, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. Н.П. Петрова (Санкт-Петербург), начала с ретроспективного анализа методов воздействия на метастатическую меланому.

Еще десять лет назад меланома считалась инкурабельным заболеванием. И онкологи признавали, что меланома, а также рак почки и поджелудочной железы являются заболеваниями, по которым прогресс в лечении практически отсутствует. Но за последнее десятилетие произошли революционные изменения, которые привели к эпохальному развитию таргетной терапии и иммунотерапии в лечении метастатической меланомы. Сначала появились BRAF-ингибиторы, монотерапия. Через некоторое время заявила о себе иммуно-

терапия и был разработан первый иммуноонкологический препарат – ипилимумаб. Позже были разработаны другие иммуноонкологические препараты, появилась комбинированная таргетная терапия, комбинированная иммунотерапия. Совсем недавно зарегистрирован первый отечественный препарат пролголимаб. Иными словами, спектр возможных действий для лечения метастатической меланомы расширился. Итак, в 2012 г. появился вемурафениб и было проведено открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование BRIM-3^{1,2}. Его результаты показали, что с помощью данного препарата можно увеличить общую выживаемость (ОВ). Разница по сравнению с проведением режима химиотерапии (ХТ), золотым стандартом которой в то время считался дакарбазин, составила три месяца. Разница безрецидивной выживаемости равнялась уже пяти месяцам. Причем ответ на таргетную терапию про-

являлся достаточно быстро – так называемый синдром Лазаря: через несколько дней после приема вемурафениба исчезали клинические признаки заболевания, состояние пациентов улучшалось, уменьшались опухолевые очаги.

Но рано или поздно наступает резистентность опухоли к таргетной терапии. То есть сначала наблюдается хороший ответ на лечение, а через какое-то время (обычно спустя 6–8 месяцев) заболевание возвращается, увеличиваются опухолевые очаги. Возникает вопрос, как преодолеть резистентность^{3,4}. На помощь приходят МЕК-ингибиторы: двойное ингибирование BRAF- и МЕК-рецепторов усиливает ответ опухоли, препятствует развитию уже приобретенной резистентности или замедляет ее. Увеличивается также частота ответа, частота объективного ответа и безрецидивной выживаемости⁵.

В 2015 г. для лечения меланомы была зарегистрирована комбинация вемурафениба и кобиметиниба. Наступила новая эра в терапии пациентов. Впервые было доказано, что возможны полные ответы

¹ Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAFV600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.

² McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 3. P. 323–332.

³ Finn L., Markovic S.N., Joseph R.W. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future // BMC Medicine. 2012. Vol. 10. P. 23–33.

⁴ Jang S., Atkins M.B. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 2. P. 60–69.

⁵ Lewis K.D., Larkin J., Ribas A. et al. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM // Br. J. Cancer. 2019. Vol. 121. № 7. P. 522–528.



Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021»

на лечение (причем у пятой части пациентов), частичный ответ почти у половины пациентов, то есть объективный ответ у 70% пациентов. Большая часть пациентов отвечает на лечение. Если же говорить о контроле над заболеванием, то он достигается у 88% больных. Это были потрясающие результаты.

Позже были проанализированы результаты общей и безрецидивной выживаемости, длительной выживаемости⁶. Медиана ОВ перешагнула полуторагодовой рубеж и приблизилась к двум годам – 22,5 месяца по сравнению с 17 месяцами на фоне монотерапии. На рубеже пяти лет остаются живы 30% пациентов, которые получают комбинированную таргетную терапию. Если говорить о пациентах из более благоприятной группы с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), медиана ОВ у них еще выше – 38,5 месяца, а до пятилетнего рубежа доживают 43% пациентов.

Наибольшую выгоду от применения комбинированной таргетной терапии – вемурафениба и кобиметиниба в первую очередь получают пациенты с BRAF-мутацией, во вторую – пациенты в удовлетворительном состоянии со статусом 0 и I по шкале ECOG. Лучше реагируют на лечение пациенты с нормальным уровнем ЛДГ, средней опухолевой нагрузкой, а также пациенты без метастазов в головном мозге, печени и костях. В то же время быстрый ответ не гарантирует полного преодоления резистентности.

На помощь приходит комбинация иммунотерапии атезолизумабом с таргетной терапией кобиметинибом с вемурафенибом. Такая схема лечения обоснованна. Применение ингибиторов BRAF и MEK может усилить противоопухолевый иммунный ответ посредством воздействия на Т-клетки, то есть увеличивается иммуногенность опухоли. Присоединение иммуноонкологи-

ческого препарата – атезолизумаба реактивирует иммунный ответ на опухолевые клетки. Таким образом, сочетание двух разных по механизму действия категорий препаратов способно обеспечить достаточно выраженный ответ, что было показано изначально в доклинических исследованиях.

Основанием для регистрации тройной комбинации стали результаты исследования ImSpire150 – рандомизированного двойного слепого исследования третьей фазы, в рамках которого сравнивали эффекты применения комбинации атезолизумаба с таргетной терапией вемурафенибом и кобиметинибом и только комбинированной таргетной терапии у пациентов с мутациями BRAF⁶. В это исследование было включено свыше 500 пациентов. Это были неоперабельные больные, с распространенным местным процессом (или метастатическим заболеванием) и BRAF-мутацией, не получавшие лечения ранее. Эффект оценивали по системе RECIST v1.1.

Следует сказать, что рандомизация шла один к одному, то есть половина пациентов получали тройную комбинацию, половина – только комбинированную таргетную терапию. Три недели пациенты принимали кобиметиниб и вемурафениб, затем в течение недели – только вемурафениб. И лишь с 28-го дня присоединяли атезолизумаб в дозе 840 мг – в 1-й и 15-й дни.

Первичной точкой исследования была оценка медианы временного промежутка от начала исследования до момента прогрессирования процесса. Согласно результатам, полученным в рамках BRIM3 и coBRIM – по иммуноонкологическим препаратам и комбинированной терапии, эта оценка наиболее важна. Другим немаловажным фактором является оценка длительности ответа на лечение, частота отве-

та на терапию, частота объективных ответов (ЧОО) и результаты влияния на ОВ. Важным моментом также является оценка безопасности или переносимости, то есть фиксация нежелательных явлений (НЯ).

Результаты исследования ImSpire150 свидетельствуют, что применение сочетанной терапии – иммунотерапии и таргетной повышает безрецидивную выживаемость по сравнению с таргетной терапией на пять месяцев. Если сравнить эти результаты с итогами других исследований, например, той же комбинированной иммунотерапии или монотерапии, преимущество однозначное.

Что касается длительности ответа, и здесь есть безусловный выигрыш трилогии по сравнению с комбинированной таргетной терапией: медиана длительности ответа составляет 21 месяц в группе тройной комбинации по сравнению с 12,5 месяца в группе только таргетной терапии⁷. 12-месячный рубеж перешли почти 70% пациентов с эффектом лечения на тройной комбинации по сравнению с 50% пациентов, которые получали только таргетную терапию. Что касается частоты частичного ответа трилогии, этот показатель равен 50%, а ЧОО – 66%, что намного выше, чем при использовании других препаратов, например иммуноонкологических. Прогрессирование процесса наблюдалось у 5,5% пациентов, то есть объективный ответ при тройной комбинации значительно выше по сравнению с другими опциями. Однако промежуточный анализ пока не дает точных свидетельств об ОВ на фоне тройной комбинации. Эти результаты появятся позже.

Необходимо отметить, что в исследовании ImSpire150 не зарегистрированы какие-либо особенные НЯ, характерные именно для тройной комбинации. В основном все осложнения наблюдались в первые

⁶ Grant A., McArthur G.A. // Society for Melanoma Research Congress 2019. November 20-23. Salt Lake City. US.

⁷ Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (ImSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2020. Vol. 395. № 13. P. 1835–1844.



месяцы лечения. Наиболее частыми были кожные проявления, диарея, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в анализах крови, артралгия. Для всех НЯ были характерны первая и вторая степени выраженности, а частота отмены препаратов была в три раза ниже, чем на комбинированной имму-

нотерапии. Прекратили лечение в связи с НЯ 12,5% пациентов. Для сравнения: при использовании ниволумаба и ипилиумаба этот показатель равнялся 42%.

Какие пациенты могут использовать тройную комбинацию? Конечно, это BRAF+ пациенты. Они могут быть более тяжелыми,

с ECOG 2, повышенным уровнем ЛДГ, большой опухолевой нагрузкой и распространением опухолевого процесса. Самое главное, тройная комбинация может быть использована, когда нужен быстрый ответ, нет времени ждать и у пациента нет шанса перейти на вторую линию терапии.

Пациент с метастазами в головной мозг: альтернативы нет?

Кандидат медицинских наук, лидер группы по меланоме, опухолем кожи и саркомам, директор отдела клинических исследований Института онкологии Хадасса (г. Москва) Игорь Аглымович УТЯШЕВ представил клинический случай пациентки с меланомой и метастазами в головном мозге. Пациентке 1973 года рождения в октябре 2015 г. было выполнено иссечение меланомы кожи, а также селективная паховая лимфаденэктомия. Сегодня очевидно, что лимфаденэктомия, как правило, пользы для пациентов не имеет. Тем не менее в 2015 г. в некоторых клиниках она выполнялась. По данным гистологического исследования у пациентки было выявлено только узловая эпителиоидноклеточная меланома кожи с изъязвлением толщиной 3 мм по Бреслоу. В лимфоузлах метастазы отсутствовали.

С декабря 2015 по июнь 2017 г. пациентка получала адъювантную иммунотерапию низкими дозами интерферона альфа. В то время это было стандартное лечение, хотя се-

годня эпоха иммунотерапии низкими дозами интерферона канула в небытие.

В феврале 2021 г. пациентке выполнили очередное контрольное исследование. ПЭТ-КТ показала метастатическое поражение головного мозга и метастазы в подвздошных лимфоузлах слева, МРТ – множественное метастатическое поражение правой гемисферы головного мозга. В рамках экспресс-определения BRAF-мутации на системе Idylla, которая позволяет в течение двух часов провести BRAF-тестирование, у пациентки в опухоли выявлена BRAF-мутация.

Какие общие проблемы характерны для пациентов с метастатической меланомой?

Общеизвестно, что среди всех онкологических пациентов с метастазами в головном мозге 15–20% больных с меланомой в анамнезе. При третьей стадии меланомы, когда еще нет отдаленных метастазов, риск развития метастазов в головном мозге составляет примерно 16% в течение пяти лет. При четвертой

стадии, даже без симптомов поражения центральной нервной системы, до 60% пациентов имеют метастазы в головном мозге. Статистика также говорит, что у 80% пациентов, погибших от метастатической меланомы, было метастатическое поражение головного мозга^{8–12}.

Практическое значение приведенных цифр таково: необходимо заниматься скринингом метастазов в головном мозге у пациентов с меланомой кожи, особенно начиная с третьей стадии. Даже если у пациента нет жалоб и отсутствуют симптомы, хотя бы раз в полгода необходимо выполнять МРТ головного мозга с контрастированием. Еще одна проблема: у пациентов с метастатическим поражением головного мозга худший прогноз течения заболевания и более низкая ОВ. Медиана ОВ у больных без метастазов и пациентов с метастатической меланомой отличается практически в два раза^{13, 14}, потому что на сегодняшний день лечение таких пациентов существующими препаратами очень проблематично. Дело в том, что у пациентов с большим опухолевым поражением, как правило, гематоэнцефа-

⁸ Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M. et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers // ESMO Open. 2016. Vol. 2. № 1. P. e000024.

⁹ Hong A.M., Fogarty G.B., Haydu L.E. et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 33. P. 3132–3141.

¹⁰ Cohen J.V., Tawbi H., Margolin K.A. et al. Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities // Pigment Cell Melanoma Res. 2016. Vol. 29. № 6. P. 627–642.

¹¹ Glitza I.C., Heimberger A.B., Sulman E.P. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Brain metastases from primary tumors. Elsevier, 2016. Vol. 3. P. 267–297.

¹² Davies M.A., Liu P., McIntyre S. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Cancer. 2011. Vol. 117. № 8. P. 1687–1696.

¹³ Gampa G., Vaidyanathan S., Resman B.-V. et al. Challenges of the delivery of therapies to melanoma brain metastases // Curr. Pharmacol. Rep. 2016. Vol. 6. № 2. P. 309–325.

¹⁴ Ramakrishna N., Margolin K. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma; local therapies for central nervous system metastases // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2013. P. 399–403.



Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021»

лический барьер (ГЭБ) легко про- ницаем как для антител, так и для цитостатических (как известно, их эффективность близка к нулю) и таргетных препаратов. В то же время у пациентов с метастазами небольшого размера ГЭБ еще закрыт, поэтому проницаемость для лекарственных препаратов у них затруднительна^{9, 15, 16}. Когда при лечении таких пациентов уменьшаются метастазы во внутренние органы, в головном мозге эффект реализуется слабо.

По данным отечественной практики, в частности результатам исследования М.И. Куржупова, медиана ОВ пациентов с метастазами в центральной нервной системе без лечения составляет всего один месяц¹⁷, а по данным зарубежных авторов – около четырех месяцев. Если добавить для симптомных метастазов глюкокортикостероиды (ГКС), медиана ОВ может увеличиться до двух месяцев. Сегодня признано, что облучение головного мозга дает неудовлетворительные результаты: никаких полезных эффектов не имеет и лишь снижает когнитивные способности пациента. При этом добавление стероидов позволяет продлить жизнь. И наконец, использование современных таргетных и иммунопрепаратов способно существенно влиять на ОВ таких пациентов.

Как сегодня может выглядеть алгоритм ведения пациентов с метастазами в головном мозге?

Упрощенная схема основных рекомендаций (NCCN и ESMO) выглядит так¹⁸. Если у пациента имеются метастазы в головном мозге (чтобы их выявить, необходим скрининг), рассматривается вопрос о наличии у BRAF-мутации. При ее наличии пациенту можно назначить и таргетную терапию, и терапию иммуно-

ноонкологическими препаратами – лучше в комбинации.

Если BRAF-мутации у пациента нет, возможно только применение иммуноонкологических препаратов, причем комбинированных, они обеспечивают наилучшие результаты. В случае прогрессирования заболевания возможно переключение пациентов, получивших первую линию таргетной терапии, на иммуноонкологические препараты. У пациентов без BRAF-мутации опций практически не остается. И в том, и в другом случае у пациентов с метастатическим поражением головного мозга следует обязательно рассмотреть вопрос о стереотаксическом облучении как наиболее эффективным методе лечения.

И.А. Утяшев вновь вернулся к клиническому случаю, с которого начал выступление. Перед началом терапии у пациентки были периодические головные боли. При этом, по результатам ПЭТ и МРТ, были выявлены метастаз в подвздошном лимфоузле слева размером до 41 мм, достаточно крупный метастаз – до 43 мм в правой лобной доле и метастаз до 6 мм с отеком в правой височной доле. У пациентки был нормальный уровень ЛДГ. Она получила консультацию лучевого терапевта. И на момент обращения врач не рекомендовал ей проведение стереотаксического облучения, главным образом из-за выраженного отека метастаза.

С 10 марта 2021 г. пациентке назначили таргетную терапию. Она начала получать вемурафениб 960 мг два раза в сутки с 1-го по 21-й день и кобиметиниб 60 мг один раз в сутки с 1-го по 21-й день, далее семь дней перерыва. При назначении терапии планировалось, что это будет тройная комбинация. Поэтому начиная с 22-го дня доза вемурафениба была

снижена до 720 мг, и в дальнейшем, как и показано в зарегистрированной на сегодняшний день схеме, был добавлен атезолизумаб один раз в 14 дней. Доза вемурафениба оставалась на уровне 720 мг два раза в сутки с 1-го по 28-й день последующих циклов.

Пациентку проконсультировал нейрохирург по месту жительства, который, посмотрев описание ее снимков, пришел к выводу, что системная терапия не поможет. Срочно нужна операция. Он назначил удаление этих двух метастазов, а также противоэпилептические препараты, поскольку опасался судорожного синдрома.

Таким образом, пациентка услышала два разных мнения – лечащего врача и нейрохирурга. Лечащий врач рекомендовал пациентке прежде, чем она пойдет на операцию, сделать МРТ головного мозга.

Что в это время происходило с состоянием пациентки? На 12-й день приема вемурафениба и кобиметиниба у нее на коже рук и ног возникла макулярная сыпь второй степени, появился зуд. Ей назначили цетиризин, с 21 по 23 марта приостановлен прием вемурафениба с кобиметинибом. Сыпь утихла до первой степени, и таргетная терапия была возобновлена в полной дозе.

На 12-й день приема вемурафениба и кобиметиниба пациентка сделала МРТ, которая показала выраженное уменьшение размеров метастазов в головном мозге на 27% – с 43 до 33 мм. Уменьшилась и интенсивность отека, при этом пациентка не принимала противоотечных препаратов, например ГКС. Увидев такой результат, нейрохирург согласился с мнением о том, что, возможно, сейчас проведение хирургического удаления метастазов

¹⁵ Khan K., Chaichana K.L., Kaisorn L. et al. Diagnosis and treatment options for brain metastasis of melanoma // Treatment of metastatic melanoma / ed. R. Morton. 2011. P. 47–70.

¹⁶ Fernandez G., Pocinho R., Travancinha C. et al. Quality of life and radiotherapy in brain metastasis patients // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2012. Vol. 17. № 5. P. 281–287.

¹⁷ Куржупов М.И. Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 4. С. 98–105.

¹⁸ Adapted from Cutaneous melanoma NCCN guidelines Version 2.2020 (accessed April 2020) and ESMO guidelines // Ann. Oncol. 2019.



преждевременно. Пациентка продолжила терапию.

На 27-й день приема препарата сыпь усилилась до третьей степени, зуд также усилился до второй степени, появились отеки второй степени. Пациентке снова был назначен цетиризин, и с 5 до 9 апреля терапия была приостановлена. Поскольку пациентка находилась также под наблюдением районного онколога, он, увидев такую картину, назначил ей дексаметазон в дозе 4 мг три раза в сутки (если перевести ее в преднизолон, это достаточно большая доза). Препарат был отменен в надежде на то, что на фоне отмены вемурафениба и кобиметиниба интенсивность сыпи самостоятельно ослабеет. И действительно, спустя пять дней после отмены сыпь и зуд уменьшились до первой степени, отеки закончились. После этого таргетная терапия была осторожно возобновлена. Вемурафениб назначен в минимальной терапевтической дозе – 480 мг два раза в сутки, а кобиметиниб – 60 мг один раз в сутки. С 9 апреля пациентке начато введение атезолизумаба в стандартной дозе 840 мг внутривенно капельно один раз в две недели. Доза вемурафениба и кобиметиниба постепенно возрастала, поскольку сыпь не усиливалась. И с 16 апреля, когда сыпь полностью исчезла, пациентка перешла на полную терапевтическую дозу вемурафениба для тройной комбинации – 720 мг внутрь утром и 720 мг вечером.

С 1 мая, несмотря на повышение максимальной дозы, сыпь полностью исчезла.

С 9 апреля по сегодняшний день пациентка получила шесть введений атезолизумаба.

11 мая ей была сделана компьютерная томография, а 24 мая ПЭТ-КТ всего тела.

На фоне тройной комбинации размер таргетных очагов уменьшился на 54%. Всего за два месяца терапии зафиксирован частичный ответ на лечение. Причем уменьшились как висцеральные метастазы, так и интракраниальные, то есть наблюдался выраженный эффект. Уровень ЛДГ у пациентки в норме, кожной токсичности нет, отеков тоже.

Какие результаты получены по применению вемурафениба и кобиметиниба у пациентов с метастазами в головном мозге? По данным исследований третьей фазы монотерапии^{19, 20}, медиана выживаемости без прогрессирования может достигать шести месяцев, а медиана ОВ у этой категории – одного года. Даже несмотря на наличие ГКС, которые эти пациенты получают, контроль над заболеванием достигается у 70% больных. При этом интракраниальные метастазы в 14% случаев подвергаются полному ответу. Таким образом, даже у пациентов, получающих ГКС, таргетная терапия работает вплоть до полных ответов.

Иммунотерапия работает как в монорежиме. Подтверждение тому –

результаты применения ипилимумаба, комбинации ниволумаба и ипилимумаба и монотерапии пембролизумабом. Монотерапия иммуноонкологическими препаратами также воздействует на метастазы в головном мозге²¹⁻²⁴.

Результаты исследования Imspire150²⁵ косвенно свидетельствуют о том, что, вероятнее всего, тройная терапия воздействует на метастазы в головном мозге. Риск появления метастазов у пациентов, получающих такую терапию, на 21% ниже, чем у тех, кто ее не получает. Кроме того, представлены результаты кумулятивной частоты возникновения частоты метастазов у пациентов, получающих либо тройную комбинацию, либо просто комбинацию вемурафениба и кобиметиниба. И опять тройная комбинация защищает пациентов от риска возникновения метастазов в головном мозге примерно на 17%. Осенью 2021 г. завершится исследование TRICOTEL²⁶, в рамках которого эффект тройной комбинации изучали у пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым не проводилось облучение этих метастазов. По результатам исследования будет понятно, насколько эффективна эта комбинация. Поскольку некоторые пациенты могли получать в рамках исследования и ГКС на фоне тройной комбинации, это максимально приблизит ситуацию к реальной клинической практике.

¹⁹ Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A. et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 436–444.

²⁰ Gibney G.T., Gauthier G., Ayas C. et al. Treatment patterns and outcomes in BRAF V600E-mutant melanoma patients with brain metastases receiving vemurafenib in the real-world setting // *Cancer Med.* 2015. Vol. 8. № 4. P. 1205–1213.

²¹ Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 5. № 13. P. 459–465.

²² Tawbi H., Forsyth P.A., Algazi A.P. et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204 // *J. Clin. Oncol.* 2017. № 35. P. 9507–9517.

²³ Long G., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 11. № 30. P. 1848.

²⁴ Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A. et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 7. P. 976–983.

²⁵ Ascierto P.A., Robert C., Lewis K.D. et al. Time to central nervous system (CNS) metastases (mets) with atezolizumab (A) or placebo (P) combined with cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in the phase III IMspire150 study // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 15. P. 10023–10023.

²⁶ Queirolo P., De la Cruz Merino L., Gujjarro A.M.A. et al. A phase II study evaluating atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAF-mutant melanoma and central nervous system (CNS) metastases (mets) // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 15.



Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021»

Перенимая международный опыт: тройная комбинация у пациента с прогрессирующим

Руководитель отделения рака кожи Университетского госпиталя (г. Цюрих, Швейцария) Рейнхард ДАММЕР, профессор Цюрихского университета, представил клинический случай. История пациента начинается в 2014 г., когда ему в 49 лет был поставлен диагноз поверхностной распространяющейся меланомы (толщина опухоли примерно 1,5 мм с изъязвлением). Пациент получил стандартную терапию, первичную хирургическую экцизию, затем было проведено вторичное вмешательство, взята биопсия сторожевого лимфатического узла. Были обнаружены раковые клетки. На тот момент проводилась лимфаденэктомия независимо от того, обнаружены раковые клетки в любом другом узле помимо сторожевого или нет. И далее, согласно стандартам, более года пациент получал интерферон альфа.

В 2015 г. у пациента развился локальный рецидив, который был пролечен хирургически. Следующий локальный рецидив случился в 2016 г. В ноябре 2019 г. заболевание манифестировало множественными метастазами. На тот момент один очаг был уже резектирован. Поэтому были выполнены комплексное геномное профилирование Foundation One с целью получить молекулярный профиль опухоли. Мутационная нагрузка опухоли оказалась средней. Было обнаружено примерно восемь мутаций на мегабазу, в том числе новая мутация BRAF V600K,

а также ряд других мутаций. Все они свидетельствовали о достаточно агрессивном течении заболевания. У пациента были нормальные значения S-100 и ЛДГ, а также прекрасный функциональный статус ECOG 0. Поскольку имелись множественные очаги, было принято решение начинать системную терапию. У пациента была обнаружена мутация BRAF. И поскольку пациент был достаточно молодой и сохранный, врачи решили использовать комбинированную иммунотерапию – ипилиумаб и ниволумаб, которую пациент неплохо переносил. Но заболевание прогрессировало, что было видно на контрольной КТ. Кроме того, наблюдалось повышение S-100 и ЛДГ. Были обнаружены метастазы, в частности костные, а также метастазы в легких. Что еще можно было предложить этому пациенту?

Ситуация сложная. Обсудив ее с пациентом и приняв во внимание агрессивность заболевания, было принято решение перейти на терапию МЕК-ингибиторами – комбинацией вемурафениба и кобиметиниба. Кроме того, было выполнено облучение костных метастазов. Поскольку стояла цель получить длительную устойчивую ремиссию, нужно было подключить анти-PD-L1-антитело. И в этой ситуации было запланировано добавление атезолизумаба к таргетной терапии. Однако на фоне терапии комбинацией вемурафениба и кобиметиниба отмечались достаточно

тяжелые НЯ – почечная недостаточность, изменение печеночных ферментов, дальнейшее повышение ЛДГ, высокий С-реактивный белок – признак воспаления. Кроме того, у пациента имела место лихорадка выше 40 °С, вентрикулярные экстрасистолы на электрокардиограмме. Были проверены сывороточные цитокины, в частности интерлейкин 6, который оказался повышен, фактор некроза опухоли альфа и интерферон гамма. Налицо был синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм). Такое состояние часто наблюдается, когда пациента переключают с иммунотерапии на таргетную терапию. Сначала были использованы внутривенные ГКС, затем пероральные.

Когда воспаление оказалось под контролем, началось медленное повторное введение комбинации. Сначала был введен вемурафениб, чуть позже – кобиметиниб, далее на фоне хорошей переносимости – атезолизумаб. Пациент показал хорошую переносимость данной комбинации. Результат был просто фантастический: у пациента наступила полная ремиссия с нормализацией как ЛДГ, так и S-100. Правда, не обошлось без НЯ. Так, возникли небольшие кожные высыпания, которые напоминали макулезно-папулезную сыпь, характерную для МЕК-ингибиторов, и зафиксировано повышение КФК. Тем не менее успех лечения был очевиден.

Итак, комбинация ингибиторов BRAF и МЕК с использованием анти-PD-1- и анти-PD-L1-моноклональных антител является многообещающей комбинацией^{27, 28}.

Заключение

Сегодня в распоряжении онкологов имеются новые варианты лечения метастатической меланомы, в том числе доступ к таргетной терапии. Неиз-

лечимую когда-то болезнь теперь можно излечить. Опытные онкологи, безусловно, оценят эту возможность. Однако у практиков возникает много насущных вопросов, связанных с де-

талями применения новых протоколов. Некоторые из них участники симпозиума обсудили в рамках дискуссии, развернувшейся после основных докладов. В частности, может ли снижение дозы вемурафениба в рамках таргетной терапии

²⁷ Frederick D.T., Piris A., Cogdill A.P. et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19. № 5. P. 1225–1231.

²⁸ Dummer R., Ascierto P.A., Nathan P. et al. Rationale for immune checkpoint inhibitors plus targeted therapy in metastatic melanoma: a review // JAMA Oncol. 2020. Vol. 12. № 6. P. 1957–1966.



привести к частичной потере эффективности тройной комбинации; каков типичный портрет пациента для таргетной терапии; нужно ли определять PDL-экспрессию при выборе терапии, есть ли необходимость ждать полного прекращения приема ГКС для введения атезолизумаба и как долго нужно держать пациента на таргетной терапии при полном или хорошем частичном ответе?

По мнению И.А. Утяшева, снижение дозы вемурафениба на практике происходит потому, что, во-первых, нужно снизить токсичность самого препарата, и снизить возможное потенцирование этой токсичности необходимо на фоне приема атезолизумаба. Поэтому не критично для общего эффекта, если доза будет снижена только на 240 мг из каждого приема.

Доктор Р. Даммер рекомендовал придерживаться верхнего возможного предела. Но с учетом того что тройная комбинация – это очень серьезная терапия, допустил возможность небольшой дескалации. По мнению швейцарского онколога, если все-таки приходится снижать дозу вемурафениба, предпочтительнее интервальная терапия. Например, пациент получает препарат в течение двух дней в полной дозе, а в следующие два дня не получает его вовсе. Такие небольшие «лекарственные каникулы» могут быть чуть более эффективны, чем постоянная очень низкая доза ингибиторов BRAF и MEK.

Что касается портрета пациента для назначения таргетной терапии, доктор Р. Даммер подчеркнул, что тройная комбинация является наилучшим началом для тех пациентов, у которых уровень ЛДГ невысок, возможно, снижен функциональный статус и имеются метастазы в мозге. Но даже если сейчас метастазов в мозге нет, в дальнейшем у пациента возможность получения другой терапии может быть затруднена. Поэтому не стоит оттягивать, нужно сразу использовать все шансы, чтобы получить полный контроль над заболеванием.

С мнением швейцарского коллеги согласился И.А. Утяшев. По его словам, если пациенту необходим быстрый

ответ, выбрана таргетная терапия и у пациента нет противопоказаний для иммуноонкологического компонента, предпочтительна именно тройная комбинация. Нужно дать пациенту самое лучшее сразу, потому что шанса на вторую линию у него может уже не быть.

На вопрос о том, нужно ли определять PDL-экспрессию, И.А. Утяшев ответил, что не рекомендует это исследование. По его мнению, тест достаточно сырой, неустоявшийся для меланомы, особенно с учетом тех сложностей, с которыми онкологи сталкиваются в рутинной клинической практике: разные лаборатории, разные клоны антител дают абсолютно разные результаты. Если выбрана таргетная терапия, назначать тройную комбинацию нужно независимо от уровня ЛДГ и PDL-экспрессии опухоли.

И.А. Утяшев также поднял вопрос о назначении высоких доз ГКС для коррекции токсичности, поскольку эта проблема так или иначе присутствовала во всех докладах. Онколог напомнил, что во время *run-in-period* приема вемурафениба с кобиметинибом требуется плавное снижение дозы ГКС в течение не менее 30 дней. Прием атезолизумаба нужно начинать не позднее чем на 56-й день от момента окончания *run-in-period*. Как поступать в этом случае – ждать полного прекращения приема ГКС или присоединять атезолизумаб уже на небольших дозах ГКС?

В клинике доктора Р. Даммера предпочитают назначать преднизолон для того, чтобы купировать НЯ. И уже при дозе препарата ниже 20 мг начинается иммунотерапия. При этом онкологи стараются максимально избегать назначения ГКС пациентам, используя все возможные альтернативы.

С.А. Проценко поделилась опытом возобновления иммунотерапии, когда доза ГКС снижалась до 10 мг. По ее мнению, 20 мг ГКС – это все-таки большая доза, которая может отразиться на эффективности иммунотерапии.

Вопрос о том, как долго нужно лечить больного при полном и при

хорошем частичном ответе, вызвал бурную дискуссию. По мнению С.А. Проценко, лечить при полном ответе бесконечно долго не следует, потому что никто не знает конечной точки, какой результат будет получен в итоге. Поэтому стоит остановиться на определенном этапе. Так же обстоят дела и с хорошим частичным ответом, особенно когда ответ уже остановился, опухоль больше не уменьшается.

Доктор Р. Даммер поделился с коллегами собственным опытом: он никогда не останавливает таргетную и монотерапию, даже если видит очень хорошую частичную ремиссию, и продолжает лечить пациентов, находящихся в полной ремиссии. У него есть пациенты, которые находятся на таргетной терапии более шести лет. Онколог напомнил, что если остановить такую терапию, в 52–60% случаев опухоль снова начнет расти. В то же время для тройной терапии ситуация может быть иной. И если врач видит очень хороший, стабильный или почти полный и даже полный ответ, можно рассмотреть прекращение как минимум одной части терапии, например таргетной, если пациент находится в полной ремиссии в течение года. После двух лет иммунотерапии без прогрессирования, возможно, стоит обсудить с пациентом и ее прекращение. Но нужно иметь в виду, что тройная терапия – это новый вариант лечения, и опыт его применения пока ограничен. И.А. Утяшев поддержал такую концепцию, отметил, что при частичном ответе на таргетную терапию также не стал бы ее останавливать, а продолжил бы, например, добавив иммуноонкологический компонент. Он также согласился со швейцарским коллегой, что примерно половина пациентов после отмены таргетной терапии с полным ответом прогрессирует, что подтверждается научными исследованиями. В случае полного ответа на таргетную терапию, по мнению И.А. Утяшева, стоит обсудить с пациентом назначение хотя бы условно адъювантной иммунотерапии, например ниволумаба в течение года. ☺



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru



СТАВЬТЕ СИЛЬНУЮ ПАРУ ВПЕРЕД

БАВЕНСИО® + акситиниб: новая комбинация иммуноонкологического препарата и ингибитора тирозинкиназы в первой линии терапии распространенного ПКР

БАВЕНСИО®
авелумаб

в комбинации с акситинибом

Комплементарный
механизм
ингибирования PD-L1
и ангиогенеза

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых

Merck Pfizer

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Бавенсио®

РУ: ЛП-005886 с изменениями от 23.11.2020г. МНН: Авелумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D-маннитол, леядная уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** - Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ); - В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** - Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; - Детский возраст до 18 лет; - Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб - 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба - см. инструкцию по применению акситиниба. **Премедикация:** Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. **Коррекция дозы:** Повышение или снижение дозы

препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** часто: анемия, тромбоцитопения. **Нарушения со стороны иммунной системы:** часто: реакция гиперчувствительности. **Нарушения со стороны эндокринной системы:** очень часто: гипотиреоз; часто: гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, тиреоидит. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** очень часто: снижение аппетита; часто: гипергликемия. **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто: головная боль, головокружение; часто: периферическая нейропатия. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто: гипертонзия; часто: гипотензия, гиперемия кожи. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто: кашель, одышка, дисфония; часто: пневмонит. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто: тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе; часто: сухость во рту, колит. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** часто: нарушения функции печени. **Реакции со стороны кожи или подкожных тканей:** очень часто: сыпь, зуд; часто: зудящая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, генерализованная сыпь, акнеформный дерматит, эритема, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, экзема, генерализованная сыпь. **Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:** очень часто: боль в спине, артралгия, миалгия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** часто: острая почечная недостаточность. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто: утомляемость, озноб, астения, повышение температуры тела; часто: гриппоподобное заболевание, периферические отеки. **Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:** очень часто: снижение массы тела,

повышение уровней АСТ, АЛТ; часто: повышение концентрации креатинина крови, активности амилазы, липазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, трансаминаз, понижение концентрации тиреотропного гормона. **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляции:** очень часто: инфузионные реакции. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** **Инфузионные реакции:** У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноб, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. **Иммуноопосредованные реакции:** Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ:** Препарат Бавенсио® оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами. На фоне применения препарата Бавенсио® была зарегистрирована утомляемость. Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами, пока они не убедятся, что препарат Бавенсио® не вызывает нежелательной реакции. **Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенсио®. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 937 33 04, факс: +7 (495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru

Pfizer

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башия на Набережной» (Блок С), 22 этаж.
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Merck

ООО «Мерк», 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35,
БЦ «Wall Street», этаж 6
Тел.: +74959373304. Факс: +74959373305
www.merckgroup.com/ru-ru.
E-mail: russia@merckgroup.com



Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных
препаратах Pfizer на интернет-сайте
www.pfizermedinfo.ru