

Клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию

Л.А. Коломиец^{1, 2}, М.Н. Стахеева¹⁻³, О.Н. Чуруксаева¹, А.Б. Виллерт¹, А.Л. Чернышова¹, В.Г. Сисакян^{4, 5}, И.Ю. Лоц⁵, Н.М. Чернорубашкина⁶, В.Н. Журман^{7, 8}, А.А. Гречкина⁷, Е.Н. Александрова⁹, Н.Э. Мусаева¹⁰, О.В. Дидук¹⁰, Н.А. Булыгина¹⁰, Д.А. Пятин¹⁰, И.Л. Образ¹⁰, А.В. Кречетова¹⁰, М.А. Данилова¹¹, М.А. Ходжахова¹², А.А. Мальцева¹, Н.А. Ермак¹

¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Минобрнауки России; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 36;

⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52;

⁵ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2;

⁶ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

⁷ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

⁸ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, проспект Острякова, 2;

⁹ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер»; Россия, 677005 Якутск, ул. Стадухина, 81, корп. 1;

¹⁰КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

¹¹ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

¹²ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, ул. Волгоградская, 35

Контакты: Лариса Александровна Коломиец kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Введение. Рак эндометрия (РЭ) – одна из наиболее значимых проблем онкогинекологии. Основной причиной смертности при этом заболевании, как и в случае других злокачественных новообразований, является опухолевое прогрессирующее. В прогностическом отношении большое значение придается наличию мутаций, ассоциированных с дефицитом системы репарации неспаренных оснований. Иммунотаргетная терапия (ИТТ) – лениватиниб в сочетании с пембролизумабом – представляется наиболее эффективным решением во 2-й линии лечения прогрессирующего РЭ без микросателлитной нестабильности. В то же время группа таких больных неоднородна по показателям выживаемости без прогрессирующего (ВБП) на фоне ИТТ, что обуславливает сохраняющуюся необходимость поиска надежных параметров, устойчиво ассоциированных с длительностью ВБП при данном виде лечения.

Цель исследования – анализ клинико-морфологических особенностей у пациенток с прогрессирующим РЭ в зависимости от длительности ВБП при ИТТ.

Материалы и методы. В исследование вошли данные о пациентках ($n = 36$) с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ в онкодиспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России. Для общей группы пациенток выполнен анализ показателей ВБП с использованием метода Каплана–Мейера. При этом под ВБП понималось время от начала ИТТ до прогрессирующего или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние выбранных факторов (клинико-морфологические параметры, особенности лечения, а также нежелательные явления) на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Затем участниц исследования разделили на 2 подгруппы (15 и 9 женщин) в зависимости от медианы ВБП. Для выявления значимых различий в подгруппах сравнения по выбранным факторам использовали критерии Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости ($p < 0,05$); обсуждали также данные на уровне статистической тенденции ($p < 0,10$).

Результаты. В исследуемой группе медиана ВБП на ИТТ составила 9,7 мес (точка отсечения), что было принято в качестве критерия ответа. Среди 74 параметров, отражающих клинико-морфологические особенности у больных

с прогрессирующим РЭ, ассоциированными с ВБП были метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов ($p = 0,028$), парааортальных лимфатических узлов ($p = 0,014$), костные метастазы ($p = 0,080$) и степень экспрессии рецепторов к эстрогенам в опухолевых клетках ($p = 0,071$). Среди пациенток, имевших длительность ВБП $\geq 9,7$ мес, в сравнении с теми, у кого зарегистрировано прогрессирование до указанного срока, чаще отмечены частичный регресс опухоли как максимальный ответ на ИТТ (62,5 % против 7,14 %, $p = 0,011$), большая длительность ответа (медиана ВБП $15,11 \pm 1,10$ мес против $4,47 \pm 0,57$ мес, $p = 0,00007$), отсутствие очагов в тазовых/парааортальных лимфатических узлах (89 % против 50 %, $p = 0,069$ и 89 % против 47 %, $p = 0,048$ соответственно). В подгруппе больных с развившимся до 9,7 мес прогрессированием с большей частотой регистрировалась стабилизация как максимальный ответ на ИТТ: 78,6 % против 37,5 %, $p = 0,072$.

Выводы. ИТТ может рассматриваться в качестве одной из потенциально перспективных терапевтических опций при прогрессирующем РЭ. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть направлены на поиск критериев, позволяющих более точно выделить среди больных РЭ тех, кому данная терапия принесет наибольшую пользу.

Ключевые слова: рак эндометрия, клиничко-морфологические особенности, выживаемость без прогрессирования, иммунотаргетная терапия, левнатиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Коломиец Л.А., Стахеева М.Н., Чуруксаева О.Н. и др. Клиничко-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):109–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118

Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy

L.A. Kolomiets^{1,2}, M.N. Stakheeva¹⁻³, O.N. Churuksaeva¹, A.B. Villert¹, A.L. Chernyshova¹, V.G. Sisakyan^{4,5}, I.Yu. Lots⁵, N.M. Chernorubashkina⁶, V.N. Zhurman^{7,8}, A.A. Grechikina⁷, E.N. Aleksandrova⁹, N.E. Musaeva¹⁰, O.V. Diduk¹⁰, N.A. Bulygina¹⁰, D.A. Pyatina¹⁰, I.L. Obraz¹⁰, A.V. Krechetova¹⁰, M.A. Danilova¹¹, M.A. Khodzakhova¹², A.A. Malsteva¹, N.A. Ermak¹

¹Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

³National Research Tomsk State University, Ministry of Education and Science of Russia; 36 Lenina Prospekt, Tomsk 634050, Russia;

⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

⁵Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;

⁶Regional Oncology Center; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

⁷Primorsky Regional Oncology Center; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

⁸Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Ostryakova Prospekt, Vladivostok 690002, Russia;

⁹Yakut Republican Oncology Center; Build. 1, 81 Stadukhina St., Yakutsk 677005, Russia;

¹⁰A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Oncological Center; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

¹¹Sakhalin Regional Oncology Center; 3 Gorkogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

¹²M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Center; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia

Contacts: Larisa Aleksandrovna Kolomiets kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Background. Endometrial cancer (EC) is one of the most significant oncogynecological problems. The main mortality cause in this disease, as in the case of other malignant neoplasms, is the tumor progression. The presence of mutations associated with mismatch repair-deficient is of great prognostic importance. Immunotargeting therapy (ITT), lenvatinib in combination with pembrolizumab, seems to be the most effective solution in the second line treatment of advanced EC without microsatellite instability. At the same time, the group of such patients is heterogeneous in terms of progression-free survival (PFS) on ITT. So that it determines the continuing need to search for reliable parameters steadily associated with the PFS duration in this type of treatment.

Aim. To analyze the clinical and morphological features in patients with advanced EC depending on the PFS duration on ITT.

Materials and methods. The study included data on patients ($n = 36$) with advanced EC who received ITT in oncological dispensaries in Siberia and the Russian Far East. The overall patients' group was analyzed using the Kaplan–Meier method. PFS was defined as the time from the ITT initiation until progression or death against the background of treatment. The influence of the selected factors (clinical and morphological parameters, treatment features, and adverse events) on PFS was assessed using a log-rank criterion. The study participants were then divided into 2 subgroups (15 women and 9 women) according to median PFS. Mann–Whitney tests for independent samples (quantitative measures), and Fisher's tests (qualitative measures) were used to identify significant differences in comparison subgroups for the selected factors. Differences were considered statistically significant when the significance level was reached ($p < 0.05$); data at the statistical trend level ($p < 0.10$) were also discussed.

Results. In the study group, median PFS on ITT was 9.7 months (cut-off point), which was accepted as a response criterion. Among the 74 parameters reflecting clinical and morphological features in patients with advanced EC, metastatic lesions of pelvic lymph nodes ($p = 0.028$), para-aortic lymph nodes ($p = 0.014$), bone metastases ($p = 0.080$), and degree of estrogen receptor expression in tumor cells ($p = 0.071$) were associated with PFS. Partial regression as the maximal response to ITT ($62.5\% \text{ vs } 7.14\%$, $p = 0.011$), as well as longer duration of response (median PFS 15.11 ± 1.10 months vs 4.47 ± 0.57 months, $p = 0.00007$), and the absence of foci in the pelvic/para-aortic lymph nodes ($89\% \text{ vs } 50\%$, $p = 0.069$, and $89\% \text{ vs } 47\%$, $p = 0.048$, respectively), were more frequently observed in patients with a duration of median PFS ≥ 9.7 months compared to those with progression before 9.7 months. Stabilization as the maximum response to ITT ($78.6\% \text{ vs } 37.5\%$, $p = 0.072$) was more frequently registered in the subgroup of patients with progression up to 9.7 months.

Conclusion. ITT can be considered as a potentially promising therapeutic option in advanced EC. Further research in this direction should be aimed at finding criteria to identify patients with EC who would have most benefit from this type of therapy more accurately.

Keywords: endometrial cancer, clinical and morphological features, progression-free survival, immunotargeting therapy, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Kolomiets L.A., Stakheyeva M.N., Churuksaeva O.N. et al. Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(2):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118

Введение

Рак эндометрия (РЭ) представляет собой одну из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения. По данным Всемирного фонда изучения рака (World Cancer Research Fund International) на 2020 г., это заболевание находится на 6-м месте по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований у женского населения. В этом же году в мире было зафиксировано 417 тыс. новых случаев РЭ, а смертность составила 97 370 случаев [1]. При этом показатели распространенности и заболеваемости для РЭ, а также смертность от него продолжают расти. Подобная ситуация, наиболее вероятно, обусловлена усилением воздействия эндо- и экзогенных факторов риска. Наибольшее значение среди них имеют метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет и увеличение продолжительности жизни [2].

Примерно в 75 % случаев болезнь диагностируется на ранней стадии, а основным методом лечения является хирургический [3]. Главные причины смертности от РЭ, как и при других злокачественных новообразованиях, — прогрессирование и рецидивирующее течение заболевания. Риск рецидива традиционно определяется на основании гистологического типа, стадии по классификации FIGO (The International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Международная федерация гинекологии и акушерства), а также таких критериев, как глубина инвазии миометрия и лимфоваскулярная инвазия при эндометриоидном гистотипе [4]. На фоне широкого внедрения в клиническую практику молекулярного профилирования некоторые из выявленных параметров идентифицированы как факторы высокого (например, мутация/гиперэкспрессия гена *p53*) или низкого (в частности, мутация *POLE*) риска рецидива [5, 6]. У пациенток с высоким риском частота рецидивиро-

вания находится в пределах от 15 до 25 %; при этом вероятность рецидива на протяжении 5-летнего периода может составлять 40–60 % [7, 8].

Пациенткам с прогрессирующим РЭ возможно проведение хирургического вмешательства или лучевой терапии (ЛТ) в сочетании со стандартной системной химиотерапией (ХТ) 1-й линии (карбоплатин + паклитаксел). Среди пациенток с метастатическим РЭ, у которых развился рецидив после оперативного лечения, ответ на применение указанной комбинации достигается в 40–62 % случаев, а ожидаемая общая выживаемость составляет от 13 до 29 мес [9].

Следует констатировать, что на сегодняшний день отсутствует консенсус относительно наиболее приемлемых методов лечебного воздействия при рецидиве РЭ во 2-й и 3-й линиях. В дополнение к риску токсичности показатели активности химиотерапевтических агентов начиная со 2-й линии и далее остаются невысокими. У пациенток с рецидивом на протяжении 6 мес после ХТ 1-й линии, вероятнее всего, не будет ответа на терапию 2-й линии. Более того, ограниченные данные свидетельствуют о потенциальной резистентности опухоли к стандартным препаратам, в частности к доцетакселу [10]. Этот феномен во многом аналогичен платинорезистентности, наблюдаемой при раке яичников [11]. В связи с перечисленными факторами сохраняется актуальной потребность практического здравоохранения в разработке адекватных лечебных режимов для прогрессирующего РЭ [12].

В сложившейся ситуации одной из стратегий оптимизации традиционных подходов становится иммунотерапия. Согласно результатам геномного и транскриптомного анализа, от 25 до 30 % случаев РЭ характеризуются высокой частотой соматических мутаций, ассоциированных с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair-deficient, dMMR) [13].

В 2017 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило препарат пембролизумаб в качестве терапии 2-й линии при злокачественных новообразованиях независимо от их типа с высокой микросателлитной нестабильностью (high level microsatellite instability, MSI-H) и/или dMMR (MSI-H/dMMR). Пембролизумаб (Кейтруда®, Merck Sharp & Dohme, США) — препарат высокоселективных моноклональных анти-PD-1-антител (programmed cell death <receptor>, PD; рецептор программируемой клеточной гибели) (класса IgG4), которые препятствуют взаимодействию молекулы PD-1 с ее лигандами: PD-L1 и PD-2 (programmed cell death <receptor> ligand, PD-L; лиганд рецептора программируемой клеточной гибели) [14]. Блокирование рецептора PD-1 нивелирует угнетение противоопухолевого иммунного ответа, опосредованное PD-1/PD-L1-молекулярным путем. Значения частоты объективных ответов и медианы безрецидивной выживаемости при прогрессирующем MSI-H/dMMR-ассоциированном РЭ на фоне применения пембролизумаба достигли 57,1 (42,2; 71,2) % и 25,7 (4,9; не достигнута) мес соответственно [15]. Однако среди пациенток, не подвергнутых стратификации по признаку наличия MSI-H и/или dMMR, частота объективных ответов составила лишь 11,2 (5,9–18,8) % [16].

Дальнейшие исследования показали, что назначение совместно с пембролизумабом ленватиниба может быть высокоэффективной терапевтической опцией в отсутствие MSI-H и/или dMMR. Этот препарат представляет собой мультикиназный ингибитор ряда рецепторов: факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1–3 и фибробластов (fibroblast growth factor receptors, FGFR) 1–4, тромбоцитарного фактора роста альфа (platelet-derived growth factor receptors alpha, PDGFR α), трансмембранного рецептора с тирозинкиназной активностью (rearranged during transfection, RET) и рецептора тирозинкиназы III типа (receptor tyrosine kinase gene, KIT). Известно, что активация фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) индуцирует ангиогенез — один из ключевых процессов, обуславливающих прогрессию и метастазирование РЭ. Вероятно, ленватиниб способствует переключению паттерна опухолевого микроокружения на иммуностимулирующий, что создает условия для реализации антинеопластических эффектов пембролизумаба [17–19].

В настоящее время для лечения пациенток с прогрессирующим РЭ используется вариант иммунотаргетной терапии (ИТТ) — комбинация пембролизумаба + ленватиниб. Она продемонстрировала обнадеживающую противоопухолевую активность в случаях РЭ без MSI-H и/или dMMR при отсутствии показаний к хирургиче-

скому вмешательству либо ЛТ и зарегистрирована FDA 17 сентября 2019 г. (в России — в июне 2020 г.). Применение указанного протокола увеличивает частоту объективных ответов до 38,3 % [15, 20–24]. Перспектива дальнейших изысканий связана с поиском критериев, на основании которых можно будет более уверенно выделить среди больных РЭ категорию с наибольшей потенциальной пользой от данной терапии.

Цель исследования — анализ клинико-морфологических особенностей у пациенток с прогрессирующим РЭ в зависимости от длительности выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне ИТТ.

Материалы и методы

В исследовании обобщены данные о пациентках ($n = 36$) с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ в онкологических диспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России. У всех больных при генетическом тестировании MSI-H и/или dMMR не выявлены. Прогрессирование заболевания во всех случаях имело место на фоне предшествующего системного лечения. Анализ основных клинических и морфологических показателей проводился по специально разработанной анкете, включающей 74 клинико-морфологических параметра. Представленные сведения носили деперсонализированный характер.

Первая больная получала ИТТ с сентября 2020 г., остальные — начиная с февраля 2021 г. Терапию проводили по схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед + ленватиниб 20 мг перорально 1 раз в сутки (21-дневные циклы). Анализировали параметры, отражающие возрастные и клинико-морфологические аспекты течения болезни, особенности лечения, а также частоту встречаемости нежелательных явлений (НЯ). Для общей группы пациенток выполнен анализ показателей ВБП с применением метода Каплана–Мейера; значением ВБП было время от начала ИТТ до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние проанализированных параметров на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Затем участниц исследования разделили на 2 подгруппы в зависимости от медианы ВБП (мВБП): 1-ю подгруппу ($n = 15$) составили пациентки, у которых при проведении ИТТ были отмечены признаки прогрессирования заболевания до достижения мВБП, во 2-ю ($n = 9$) вошли пережившие мВБП без прогрессирования. С целью выявления значимых различий в подгруппах сравнения по охарактеризованным ранее выбранным параметрам использовали критерии Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости ($p < 0,05$). Обсуждали также данные на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$).

Результаты и обсуждение

Анализ возрастных особенностей пациенток с прогрессирующим РЭ, морфологических характеристик и стадий процесса приведен в табл. 1.

Представленные данные свидетельствуют о том, что 19,4 % получивших ИТТ пациенток находились в репродуктивном периоде, при том что средний возраст в группе составлял 57,1 года. У 50 % исследуемых первично диагностировался РЭ III–IV стадий. В преобладающем большинстве (88,9 %) случаев выявлялась эндометриоидная карцинома, причем в 75 % – умеренной и низкой степени дифференцировки; в >50 % случаев определялась глубокая инвазия миометрия.

Сведения о предшествующей терапии, проведенной пациенткам с прогрессирующим РЭ, суммированы в табл. 2.

Таким образом, основным (97,2 % случаев) методом первичного лечения в исследуемой группе был хирургический. В то же время лимфодиссекция выполнена только в 66,7 % случаев, несмотря на значительную долю больных с III–IV стадиями, наличием глубокой инвазии миометрия и выраженной степенью злокачественности процесса. В связи с этим адъювантную ЛТ и ХТ получили 66,7 и 50 % пациенток соответственно. Последующее прогрессирование РЭ в ходе динамического наблюдения (при количестве линий ХТ ≥ 3) имело место у 55,6 % респонденток, по поводу чего в 13,5 % случаев проводилась ЛТ, в 19,4 % – хирургическое лечение и в 80,6 % случаев – противоречивые курсы ХТ.

В табл. 3 отражены сведения относительно локализации метастазов у больных с прогрессирующим РЭ как причиной назначения ИТТ, а также об ее эффективности.

Видно, что прогрессирование выражалось главным образом в метастатическом поражении легких, лимфатических узлов (ЛУ) (регионарных и отдаленных) и генерализации процесса в виде канцероматоза. Оценка эффективности ИТТ показала, что в значительной части (61,1 %) случаев наблюдалась стабилизация; в 22,2 % имел место частичный ответ. Необходимо подчеркнуть, что хотя ни у одной пациентки не зарегистрирован полный ответ, частота дальнейшего прогрессирования на фоне ИТТ также была низкой (5,6 %).

Оценка частоты встречаемости и структуры нежелательных явлений в ходе ИТТ представлена в табл. 4.

Следует отметить, что характер и частота нежелательных явлений (преимущественно I–II степени) в целом соответствовали наблюдаемым в опубликованных ранее работах [25, 26]. При этом лишь у 22,2 % исследуемых потребовалась редукция дозы левнатинона; отмены препарата не было ни в одном случае (см. табл. 3). Сроки наблюдения за пациентками составили от 2 до 19 мес.

Таблица 1. Возрастные характеристики и клинические особенности больных с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию

Table 1. Age-related and clinical features of patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Средний возраст, лет Mean age, years	57,1 (42,0–74,0)
Доля пациенток в возрасте до 49 лет, % Number of patients up to 49 years old, %	19,4
Стадия (FIGO), %: Stage (FIGO), %:	
I	30,6
II	19,4
III	25,0
IV	25,0
Тип опухоли, %: Tumor type, %:	
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	88,9
серозная, муцинозная аденокарцинома и др. serous, mucinous adenocarcinoma, etc.	11,1
Степень злокачественности, n (%): Grade, n (%):	
G ₁	9 (25,0)
G ₂	17 (47,2)
G ₃	3 (8,3)
Размеры опухоли: Tumor size:	
вся полость матки, n (%) entire uterine cavity, n (%)	10 (27,8)
Инвазия миометрия, n (%): Myometrium invasion, n (%):	
<1/2	15 (41,7)
>1/2	21 (58,3)
Лимфоваскулярная инвазия, n (%): Lymphovascular invasion, n (%):	
есть present	7 (19,4)
нет absent	12 (33,3)
нет данных no data	17 (47,3)
Первично-множественное заболевание, n (%) Primary multiple disease, n (%)	4 (11,1)
Наличие рецепторов к эстрогенам в опухолевых клетках, n (%): Presence of estrogen receptors in tumor cells, n (%):	
есть present	15 (41,7)
нет/не определялось absent/not defined	21 (58,3)

Таблица 2. Характер и объем предшествующего лечения у больных с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию, n (%)**Table 2.** Pattern and extent of previous treatment in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy, n (%)

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Хирургическое лечение Surgery	35 (97,2)
Лимфодиссекция: Lymph node dissection:	
да yes	24 (66,7)
нет no	11 (30,6)
неизвестно unknown	1 (2,7)
Адювантная ЛТ: Adjuvant RT:	
да yes	24 (66,7)
неизвестно/нет unknown/no	12 (33,3)
Адювантная ХТ: Adjuvant CT:	
да yes	18 (50,0)
неизвестно/нет unknown/no	4 (11,1)*
Прогрессирование (количество линий ХТ): Progression (number of CT lines):	
<3	16 (44,4)
≥3	20 (55,6)
Предшествующая терапия: Previous therapy:	
хирургическое вмешательство surgery	7 (19,4)
ЛТ RT	5 (13,9)
ХТ CT	29 (80,6)

Примечание. *Остальные 11 пациенток не достигли срока наблюдения, равного медиане выживаемости без прогрессирования, на момент подсчета данных.

ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия.

Note. *The remaining 11 patients had not reached the median progression-free survival follow-up period at the time of data counting.
RT – radiation therapy; CT – chemotherapy.

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе мВБП на фоне ИТТ составила 9,7 мес (табл. 5).

Согласно данным литературы, посвященной результатам применения комбинации пембролизумаб + ленватиниб, мВБП была равной 7,2 мес [27]. В настоящем исследовании значение мВБП по состоянию на декабрь 2022 г. составило 9,7 мес. Кроме того, анализ графика кумулятивной выживаемости продемонстри-

Таблица 3. Локализация метастазов у больных с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию, и ее эффективность, n (%)**Table 3.** Localization of metastases in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy, and its effectiveness, n (%)

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Локализация метастазов: Localization of metastases:	
регионарные ЛУ regional LN	10 (27,8)
тазовые ЛУ pelvic LN	11 (30,6)
парааортальные ЛУ para-aortic distant LN	12 (33,3)
легкие lungs	16 (44,4)
кости bones	7 (19,4)
канцероматоз carcinomatosis	15 (41,7)
местный рецидив local recurrence	9 (25,0)
Эффект схемы ленватиниб + пембролизумаб: Effect of lenvatinib + pembrolizumab:	
полный complete	0
частичный partial	8 (22,2)
стабилизация stabilization	22 (61,1)
прогрессирование (смерть) progression (death)	2 (5,6)
неявка no show	1 (2,8)
Редукция дозы ленватиниба Lenvatinib dose reduction	8 (22,2)
Временная отмена ленватиниба Lenvatinib discontinuation	0

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы.

Note. LN – lymph nodes.

ровал отсутствие случаев прогрессирования после 9,7 мес терапии (рис. 1). С учетом этого всех пациенток с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, разделили на 2 подгруппы: 1) те, кто на фоне лечения имел длительность ВБП ≥9,7 мес; 2) те, у кого в указанный срок зарегистрировано прогрессирование заболевания (т.е. идентифицированные как ответившие и не ответившие на терапию соответственно).

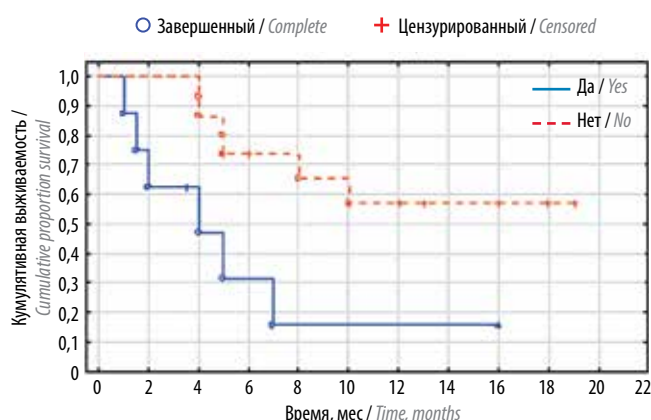
Затем проанализировали факторы, связанные со статистическими различиями длительности ВБП в ходе ИТТ (в качестве критерия ответа принято значение медианы ≥9,7 мес). Среди 74 параметров, отражающих клинко-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим РЭ, достоверно ассоциированными с длительностью ВБП оказались

Таблица 4. Частота и характер нежелательных явлений у больных с прогрессирующим раком эндометрия при проведении иммунотаргетной терапии, n (%)**Table 4.** Frequency and pattern of adverse events in patients with advanced endometrial cancer during immunotargeting therapy, n (%)

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	14 (38,9)
Слабость Fatigue	14 (38,9)
Снижение аппетита Decreased appetite	11 (30,6)
Диарея Diarrhea	4 (11,1)
Тошнота Nausea	2 (5,6)
Стоматит Stomatitis	2 (5,6)
Гипотиреоз Hypothyroidism	4 (11,1)
Изменение голоса Voice change	6 (16,7)
Анемия Anemia	1 (2,8)
Лейкопения Leukopenia	1 (2,8)
Боль и артралгия Pain and arthralgia	1 (2,8)
Ладонно-подошвенный синдром Palmar and plantar syndrome	1 (2,8)

Таблица 5. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия при иммунотаргетной терапии**Table 5.** Median progression-free survival in patients with advanced endometrial cancer during immunotargeting therapy

Показатели выживаемости без прогрессирования Progression-free survival rates	
Перцентиль Percentile	Длительность, мес Duration, months
25-й (нижний квартиль) 25 th (lower quartile)	5,0
50-й (средний квартиль) 50 th (middle quartile)	9,7
75-й (верхний квартиль) 75 th (upper quartile)	Не достигнут Not reached

**Рис. 1.** График кумулятивной безрецидивной выживаемости у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия при терапии пембролизумабом в комбинации с леватинибом**Fig. 1.** Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer treated with pembrolizumab in combination with lenvatinib**Рис. 2.** Взаимосвязь наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии**Fig. 2.** Relationship of pelvic lymph node metastases presence to the progression-free survival in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy

метастатическое поражение тазовых/парааортальных ЛУ, костные метастазы, а также степень экспрессии рецепторов к эстрогенам в клетках новообразования.

Присутствие метастатических очагов в ЛУ таза явилось одним из неблагоприятных факторов, связанных с ВБП (рис. 2). У таких больных мВБП составила 4 мес, при отсутствии же поражений указанной локализации она не была достигнута ($p = 0,02847$).

Аналогичное влияние на ВБП оказало наличие поражения парааортальных ЛУ (рис. 3): значение медианы в этих случаях было равным 5 мес. У имевших такие метастазы мВБП также не достигнута ($p = 0,01417$).

Еще одним значимым фактором, ассоциированным с ВБП на уровне статистической тенденции, оказался уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам на опухолевых клетках (рис. 4). На фоне выраженной экспрессии

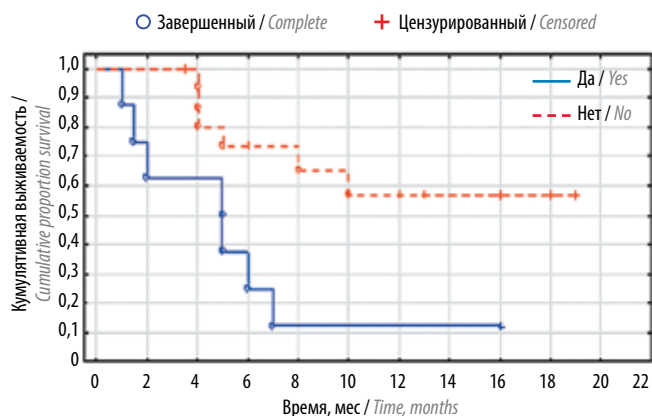


Рис. 3. Взаимосвязь наличия метастазов в парааортальных лимфатических узлах с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии

Fig. 3. Relationship of para-aortic lymph node metastases presence to the progression-free survival duration in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy

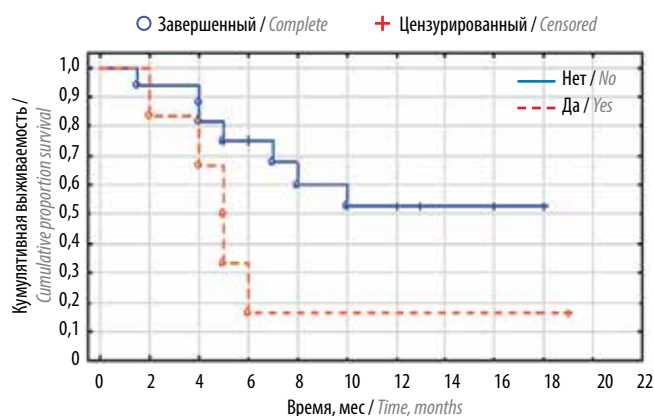


Рис. 5. Взаимосвязь наличия костных метастазов с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии

Fig. 5. Relationship of the bone metastases presence to the progression-free survival duration in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy

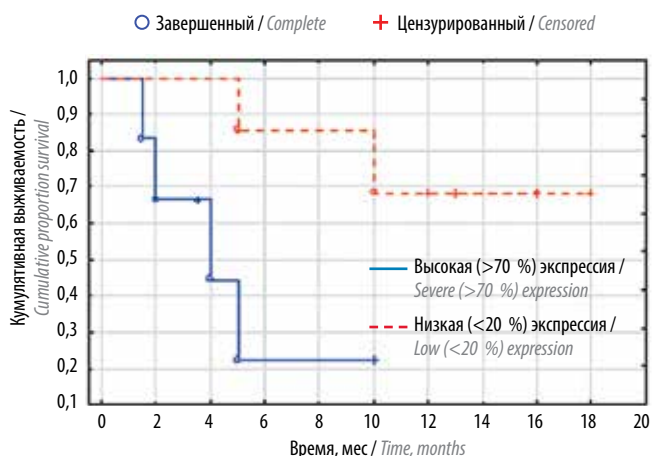


Рис. 4. Взаимосвязь уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам в опухолевых клетках с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии

Fig. 4. Relationship of estrogen receptor expression levels in tumor cells to the progression-free survival duration in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy

мВБП составила 4 мес; у исследуемых с низким уровнем медиана достигнута не была ($p = 0,07056$).

Наконец, обнаружение костных метастатических очагов также характеризовалось негативным воздействием в отношении ВБП (рис. 5). При их наличии мВБП составила 4 мес, у пациенток без метастазов в кости она также не была достигнута ($p = 0,07985$).

Далее выполнили сравнение подгрупп пациенток с различной длительностью ответа на ИТТ по выраженности выбранных клинических и морфологических параметров, особенностей лечения и частоты нежелательных явлений. Установлено, что у имевших длительность ВБП $\geq 9,7$ мес по сравнению с теми, у кого

прогрессирование развилось ранее указанного срока, чаще отмечались следующие особенности:

- частичный регресс опухоли как максимальный ответ на ИТТ: 62,5 % против 7,14 % ($p = 0,011$);
- большая длительность ответа: мВБП $15,11 \pm 1,10$ мес против $4,47 \pm 0,57$ мес ($p = 0,00007$);
- отсутствие очагов в тазовых и/или парааортальных ЛУ: 89 % против 50 % ($p = 0,069$) и 89 % против 47 % ($p = 0,048$) соответственно.

При этом у пациенток с прогрессированием до 9,7 мес чаще регистрировалась стабилизация как максимальный ответ на ИТТ — 78,6 % против 37,5 % ($p = 0,072$).

Важно подчеркнуть, что отсутствие случаев полного ответа на ИТТ может быть связано с особенностями исследуемой выборки: преобладанием больных с III–IV стадиями процесса, высокой степенью злокачественности поражения, особенностями предшествующего лечения и т. д. Тем не менее итоги исследования могут свидетельствовать об удовлетворительной эффективности ИТТ при прогрессирующем РЭ и взаимосвязи ее результата с рядом клинико-морфологических параметров. Особый интерес вызывает установление неблагоприятного влияния метастатического поражения ЛУ (парааортальных и/или тазовых) на эффективность лечения. Этот факт, вероятно, подтверждает значимость морфологической и функциональной полноценности иммунной системы для реализации терапевтических эффектов рассматриваемого метода.

Выводы

Иммунотаргетная терапия может рассматриваться в качестве одной из потенциально перспективных терапевтических опций при прогрессирующем РЭ. Очевидно, что с увеличением периода наблюдения

показатель мВБП может измениться. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть связаны с поиском надежных критериев, на основании которых

можно будет с большей уверенностью выделить среди больных РЭ категорию тех, кому данная терапия принесет наибольшую пользу.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Endometrial cancer statistics. Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/html>.
2. Morice P., Leary A., Creutzberg C. et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387(10023):1094–108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30. DOI: 10.3322/caac.21166
4. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S105–43. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60031-3
5. Bosse T., Nout R.A., McAlpine J.N. et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018;42(5):561–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001020
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature* 2013;500(7461):242.
7. Matei D., Filiaci V., Randall M.E. et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1813181
8. De Boer S.M., Powell M.E., Mileskin L. et al. PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):295–309. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2. Erratum in: *Lancet Oncol* 2018;19(4):e184.
9. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(2):181–209. DOI: 10.6004/jncn.2023.0006
10. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S. et al. Gynecologic Oncology Group. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):22–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.013
11. Harries M., Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002;3(9):537–45. DOI: 10.1016/S1470-2045(02)00847-1
12. McMeekin S., Dizon D., Barter J. et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):18–23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026
13. Karamurzin Y., Rutgers J.K.L. DNA mismatch repair deficiency in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28(3):239–55. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31818d8fe6
14. Keytruda® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 11/2020 Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA, 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s066lbl.pdf.
15. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
16. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
17. Dobrzycka B., Terlikowski S.J., Kwiatkowski M. et al. Prognostic significance of VEGF and its receptors in endometrioid endometrial cancer. *Ginek Pol* 2010;81(6):422–5.
18. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Turley H. et al. Tumour and angiogenesis research group. phosphorylated KDR expression in endometrial cancer cells relates to HIF1alpha/VEGF pathway and unfavourable prognosis. *Mod Pathol* 2006;19(5):701–7.
19. Vergote I., Teneriello M., Powell M.A. et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: Angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2013;31:(Suppl 15):5520. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5520
20. Makker V., Aghajanian C., Cohn A.L. et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. *J Clin Oncol* 2023;41(5):974–9. DOI: 10.1200/JCO.22.01021
21. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus lenvatinib for endometrial carcinoma, a collaborative international review under Project Orbis. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5062–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979
22. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Опыт применения комбинации левнатиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике у больной с распространенным раком эндометрия. *Сибирский онкологический журнал* 2021;20(1):162–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168
Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. Real clinical experience of using lenvatinib plus pembrolizumab in a patient with advanced endometrial cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(1):162–8. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168
23. Кедрова А.Г., Беришвили А.И., Гремя Т.А. Лenvатиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;(3):72–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
Kedrova A.G., Berishvili A.I., Greyan T.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;(3):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
24. Румянцев А.А. Лenvатиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет* 2021;(20):124–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
Rumyantsev A.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in treatment of metastatic endometrial cancer: Literature review and clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Advice* 2021;(20):124–8. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
25. Makker V., Taylor M.H., Oaknin A. et al. Characterization and management of adverse reactions in patients with advanced endometrial carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab. *Oncologist* 2021;26(9):e1599–608. DOI: 10.1002/onco.13883

26. Цхай В.О., Коломиец Л.А., Стахеева М.Н. и др. Иммунотаргетная терапия прогрессирующего рака эндометрия. В сб.: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых, Томск, 26–27 мая 2022 г. Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2022. С. 250–253. Available at: http://tnimc.ru/upload/publications/proceedings/2022_young.pdf. Tskhay V.O., Kolomiets L.A., Stakheeva M.N. et al. Immunotargeted therapy of progressive endometrial cancer. In: Current issues in basic and clinical medicine: proceedings of the conference of young scientists, May 26–27, 2022. Tomsk: National Research Tomsk State University, 2022. Pp. 250–253. Available at: http://tnimc.ru/upload/publications/proceedings/2022_young.pdf.
27. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330

Вклад авторов

Л.А. Коломиец: разработка дизайна исследования, обзор публикаций на тему статьи, обработка клинического материала, создание иллюстраций, написание и редактирование статьи, одобрение окончательного варианта статьи;

М.Н. Стахеева: статистическая обработка результатов, предоставление и обработка клинического материала;

О.Н. Чуруксаева, А.Б. Виллерт, А.Л. Чернышова, В.Г. Сисакян, И.Ю. Лоц, Н.М. Чернорубашкина, В.Н. Журман, А.А. Гречкина, Е.Н. Александрова, Н.Э. Мусаева, О.В. Дидук, Н.А. Булыгина, Д.А. Пятинина, И.Л. Образ, А.В. Кречетова, М.А. Данилова, М.А. Ходжахова, А.А. Мальцева, Н.А. Ермак: предоставление и обработка клинического материала.

Authors' contributions

L.A. Kolomiets: development of study design, review of publications on the topic of the paper, processing of clinical material, creation of illustrations, writing and editing the article, approval of the final version of the article;

M.N. Stakheeva: statistical processing of results, providing and processing of clinical material;

O.N. Churuksaeva, A.B. Villert, A.L. Chernyshova, V.G. Sisakyan, I.Yu. Lots, N.M. Chernorubashkina, V.N. Zhurman, A.A. Grechkina, E.N. Aleksandrova, N.E. Musaeva, O.V. Diduk, N.A. Bulygina, D.A. Pyatina, I.L. Obraz, A.V. Krechetova, M.A. Danilova, M.A. Khodzhakova, A.A. Maltseva, N.A. Ermak: providing and processing of clinical material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

М.Н. Стахеева / M.N. Stakheeva: <https://orcid.org/0000-0003-0601-2240>

О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>

А.Б. Виллерт / A.B. Villert: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

И.Ю. Лоц / I.Yu. Lots: <https://orcid.org/0009-0004-0139-4491>

Конфликт интересов. Л.А. Коломиец получила гонорар от ООО «Эйсai».

Conflict of interest. L.A. Kolomiets has received a honorarium from LLC “Eisai”.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсai». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.