

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-132-139>

Комбинация пембролизумаба и лenvатиниба во 2-й линии лекарственной терапии MSS/рMMR-распространенного рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай

А.Д. Даренская, Б.М. Медведева, А.А. Румянцев*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Анна Дмитриевна Даренская darenskaya@bk.ru

До недавнего времени прогноз больных распространенным раком эндометрия (РЭ), несмотря на проводимые стандартные методы лечения, оставался неутешительным. Ни один из цитостатиков, имеющихся в арсенале онкологических химиотерапевтов, не обеспечивал долговременного контроля болезни и длительной выживаемости пациенток, получивших стандартную платиносодержащую терапию. Очевидно, что неудовлетворительные результаты лечения больных распространенным РЭ требовали изменения подходов к терапии и указывали на необходимость разработки более эффективных режимов лечения. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза, появление новой молекулярной классификации РЭ и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли привели к значительному прорыву в лечении распространенного РЭ. В настоящее время в случае обнаружения в опухоли высокой микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-h) или дефектов в системе репарации неспаренных оснований ДНК (deficient mismatch repair system, dMMR) (25 % случаев), при отсутствии показаний к хирургическому лечению и лучевой терапии, наиболее эффективным вариантом 2-й линии противоопухолевой терапии признана иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме. Большая часть опухолей (около 75 % случаев) являются микросателлитно-стабильными (microsatellite-stable, MSS) и не имеют нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient mismatch repair system, pMMR) (MSS/pMMR). Для данной категории пациенток оправдано назначение во 2-й линии лекарственной терапии комбинации ингибитора контрольных точек иммунитета пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ лenvатиниба. В данной статье мы приводим обзор литературы и представляем клинический случай успешного лечения MSS/pMMR-распространенного РЭ с использованием в качестве лекарственной терапии 2-й линии (после прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии 1-й линии) комбинации пембролизумаба и лenvатиниба, с достижением долговременного контроля опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная стабильность, нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК, пембролизумаб, лenvатиниб, 2-я линия лекарственной терапии, микросателлитная нестабильность, иммунотаргетная терапия, химиотерапия

Для цитирования: Даренская А.Д., Медведева Б.М., Румянцев А.А. Комбинация пембролизумаба и лenvатиниба во 2-й линии лекарственной терапии MSS/pMMR-распространенного рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):132–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-132-139>

Combination of pembrolizumab and lenvatinib in second-line therapy for MSS/pMMR advanced endometrial cancer: literature review and a case report

A.D. Darenskaya, B.M. Medvedeva, A.A. Rumyantsev*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Anna Dmitrievna Darenskaya darenskaya@bk.ru

Despite the existing standard treatments for endometrial cancer, the prognosis for these patients remained poor until recently. None of currently available cytostatics ensured long-term disease control and long-term survival of patients receiving standard platinum-based therapy. Poor treatment outcomes in patients with advanced endometrial cancer necessitated changes in therapeutic approaches and development of more effective treatment regimens. Better understanding of carcinogenesis mechanisms, emergence of a new molecular classification of endometrial cancer, and implementation of tailored treatment approaches based on tumor types led to a significant breakthrough in the treatment of advanced endometrial cancer. Currently, the most effective second-line therapy for endometrial cancer with high level microsatellite instability (MSI-h) or deficient mismatch repair system (dMMR) (25 % of cases), and no indications for surgery is pembrolizumab monotherapy. Most of cancers (about 75 %) are represented by microsatellite-stable and mismatch repair proficient tumors (MSS/pMMR). Patients with such tumors demonstrating disease progression after systemic therapy should receive a combinations of the immune checkpoint inhibitor pembrolizumab and the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib. In this article, we review relevant literature and report a case of successful treatment of MSS/pMMR advanced endometrial cancer with a combination of pembrolizumab and lenvatinib as a second-line therapy (after disease progression in response to platinum-containing first-line chemotherapy), which ensured long-term disease control.

Keywords: endometrial cancer, microsatellite stability, deficient mismatch repair system, pembrolizumab, lenvatinib, second-line therapy, microsatellite instability, immunotargeted therapy, chemotherapy

For citation: Darenskaya A.D., Medvedeva B.M., Rumyantsev A.A. Combination of pembrolizumab and lenvatinib in second-line therapy for MSS/pMMR advanced endometrial cancer: literature review and a case report. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):132–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-132-139>

Как известно, стандартным режимом химиотерапии (ХТ) 1-й линии распространенного рака эндометрия (РЭ) или его рецидивов является комбинация паклитаксела и карбоплатина [1–4]. При прогрессировании РЭ на фоне платиносодержащей ХТ 1-й линии применение цитостатиков или таргетных препаратов во 2-й линии лечения в большинстве случаев не приводило к существенным результатам (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не превышала 3–6 мес), что требовало разработки более эффективных режимов лечения.

В последние годы мы наблюдаем значительный прорыв в лечении распространенного РЭ. При планировании системной лекарственной терапии всем больным распространенным РЭ проводят молекулярно-генетическое тестирование на микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI). В случае обнаружения в опухоли высокой микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-h) или дефектов в системе репарации неспаренных оснований ДНК (deficient mismatch repair system, dMMR) (25 % случаев [5]), при отсутствии показаний к хирургическому лечению и лучевой терапии, наиболее эффективным вариантом 2-й линии противоопухолевой терапии признана иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме.

Большая часть опухолей (около 75 % случаев) являются микросателлитно-стабильными (microsatellite-stable, MSS) и не имеют нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient mismatch repair system, pMMR). Для данной категории пациентов оправдано назначение во 2-й линии лекарственной терапии комбинации ингибитора контрольных точек

иммунитета пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ леватиниба. В настоящее время данная терапевтическая опция прочно закреплена в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению РЭ [3, 4].

Представляем клинический случай успешного лечения MSS/pMMR-распространенного РЭ с использованием в качестве лекарственной терапии 2-й линии (после прогрессирования на фоне платиносодержащей ХТ 1-й линии) комбинации пембролизумаба и леватиниба, с достижением долговременного контроля опухолевого процесса.

Клинический случай

Пациентка С., 1954 г.р. Из сопутствующих и перенесенных заболеваний стоит отметить гипертоническую болезнь III стадии, III степени повышения артериального давления, риска 4 (очень высокого), острую недостаточность мозгового кровообращения (2011 г.), транзиторную ишемическую атаку (2016 г.) на фоне гипертонического криза.

В 2020 г. диагностировано злокачественное новообразование эндометрия, клинически стадировано как cT1aN0M0 (IA стадия), по поводу чего 23.06.2020 выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками. Гистологически — умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома, растущая преимущественно в пределах эндометрия, с участками прорастания в миометрий на глубину до 0,5 см (<1/3 толщины миометрия), без признаков лимфоваскулярной инвазии и перинеурального роста, с распространением на слизистую оболочку цервикального канала на глубину до 0,1 см, протяженностью не менее 1,3 см.

Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

При очередном контрольном обследовании в октябре 2021 г., через 16 мес после хирургического лечения, было выявлено прогрессирование заболевания. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и органов малого таза (КТ ОБП и ОМТ) с внутривенным (в/в) контрастированием от 12.10.2021, отмечено опухолевое поражение забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии до 1,0 см по короткой оси (к. о.) (рис. 1, а), ЛУ в правой паховой области до 1,0 см по к. о. (рис. 1, б) (верифицированы морфологически) и ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов до 4,0 см по к. о. (рис. 1, в). В наиболее крупном конгломерате опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ определялась центрально расположенная зона некроза (см. рис. 1, в).

С 18.01.2022 по 05.05.2022 проведено 6 курсов ХТ 1-й линии в режиме паклитаксел + карбоплатин (в стандартных дозах). Из нежелательных явлений (НЯ) зарегистрированы артралгия/миалгия II–III степени, астения I–II степени, алопеция II степени, периферическая сенсорная невропатия II–III степени, в связи с чем, начиная с 4-го курса ХТ, доза паклитаксела была редуцирована на 1 уровень — до 150 мг/м². Максимальный достигнутый эффект — стабилизация болезни.

При очередном контрольном обследовании в июне 2022 г. выявлено прогрессирование заболевания. По данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 08.06.2022, отмечены увеличение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 1,0 до 1,4 см по к. о. и появление новых рядом расположенных пораженных ЛУ до 1,0 см по к. о. (рис. 2, а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области с 1,0 до 0,7 см по к. о. (рис. 2, б) и увеличение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 4,0 до 5,0 см по к. о. (рис. 2, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ стала более солидной (см. рис. 2, в).

При молекулярно-генетическом исследовании был выявлен MSS-подтип опухоли.

На основании полученных данных, в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями [3, 4], в качестве лекарственной терапии 2-й линии пациентке была рекомендована иммунотаргетная терапия в следующем режиме: пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день + леватииниб 20 мг перорально ежедневно; курс — каждые 3 нед.

С 27.06.2022 по настоящее время (ноябрь 2023 г.) пациентке проводится противоопухолевая терапия 2-й линии в вышеуказанном режиме.

Пациентка находится под тщательным мониторингом. Из НЯ на фоне проводимой терапии отмечалось усугубление артериальной гипертензии (максимальное артериальное давление — до 200/100 мм рт. ст.). Терапия

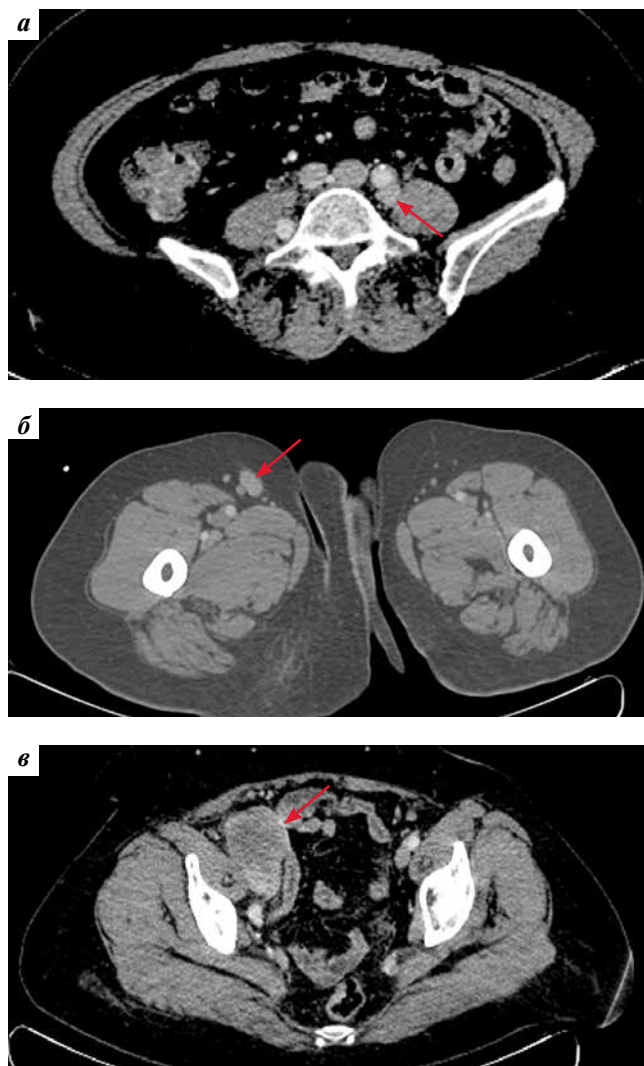


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 12.10.2021 (до начала химиотерапии 1-й линии в режиме паклитаксел + карбоплатин). Опухолевое поражение забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии (а), ЛУ в правой паховой области (б) и ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 12.10.2021 (before the initiation of first-line chemotherapy with paclitaxel + carboplatin). Cancer affected retroperitoneal lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery (a), LNs in the right inguinal region (b) and LNs in the area of the right external iliac vessels (v) (arrows)

ленватинибом не прерывалась, проведена коррекция гипотензивной терапии с положительным эффектом, в настоящее время пациентка получает лерканидипин по 20 мг (1 табл.) 1 раз в сутки перорально ежедневно. Кроме того, отмечались диарея I степени, тошнота I степени, снижение аппетита I степени, которые не потребовали редукции дозы леватииниба. В остальном — без клинически значимых осложнений.

На протяжении всего этого времени пациентке проводятся регулярные комплексные контрольные обследования

(включая КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием). Так, при очередном контрольном обследовании в августе 2022 г. (через 2 мес лекарственной терапии 2-й линии

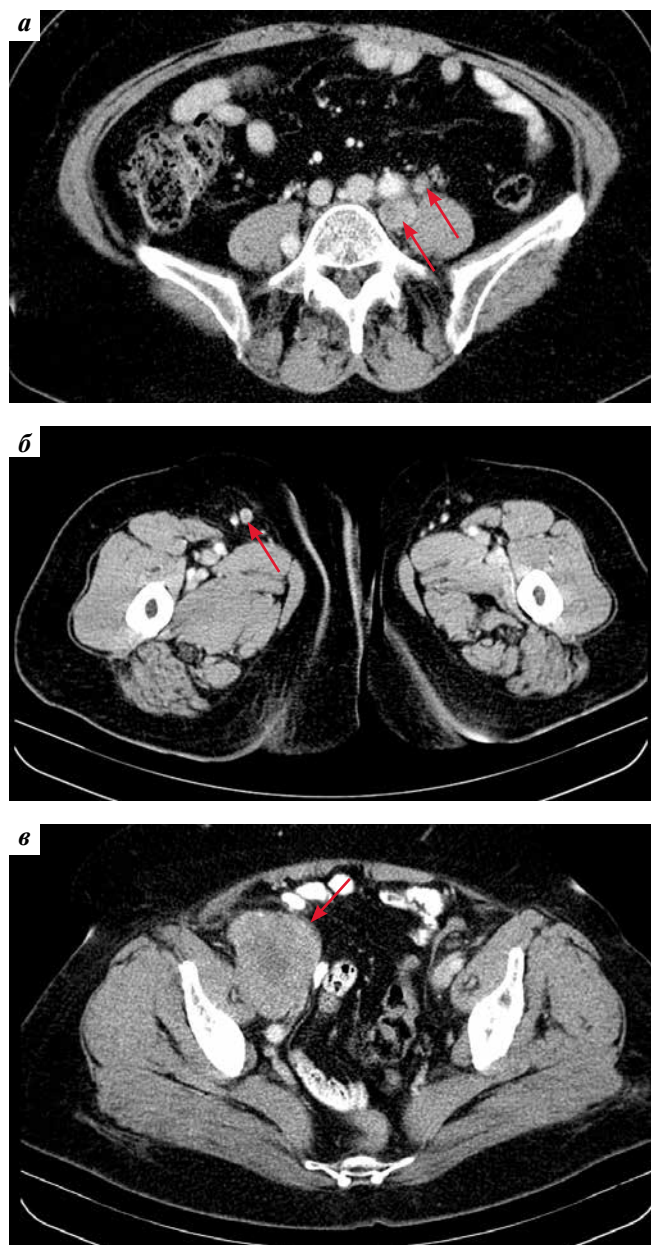


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 08.06.2022 (перед началом проведения лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и леватиниба). Увеличение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии и появление новых рядом расположенных пораженных ЛУ (а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области (б) и увеличение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 08.06.2022 (before the initiation of second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Larger size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery, emergence of new adjacent affected LNs (a); reduced size of LNs located in the right inguinal region (b), larger size of LNs in the area of the right external iliac vessels (в) (arrows)

комбинацией пембролизумаба и леватиниба), по данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 08.08.2022, отмечены уменьшение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 1,4 до 1,2 см по к. о. (рис. 3, а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области с 0,7 до 0,5 см по к. о. (рис. 3, б), уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 5,0 до 4,2 см по к. о. (рис. 3, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ стала более кистозной (см. рис. 3, в).

При очередном контрольном обследовании в ноябре 2022 г. (через 5 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и леватиниба), по данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 16.11.2022, отмечены уменьшение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 1,2 до 0,7 см по к. о. (рис. 4, а), исчезновение пораженных ЛУ в правой паховой области (рис. 4, б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 4,2 до 3,8 см по к. о. (рис. 4, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ осталась прежней (см. рис. 4, в).

При очередном контрольном обследовании в мае 2023 г. (через 11 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и леватиниба), по данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 06.05.2023, отмечены уменьшение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 0,7 до 0,5 см по к. о. и исчезновение более мелких рядом расположенных ЛУ (рис. 5, а), отсутствие пораженных ЛУ в правой паховой области (рис. 5, б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 3,8 до 3,2 см по к. о. (рис. 5, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ преимущественно кистозная, поверхность конгломерата — кальцинированная (см. рис. 5, в).

Таким образом, несмотря на довольно раннее прогрессирование заболевания (через 16 мес после хирургического лечения) и прогрессирование на фоне платиносодержащей ХТ 1-й линии в режиме паклитаксел + карбоплатин, при проведении 2-й линии лекарственной терапии комбинацией пембролизумаба и леватиниба у нашей больной MSS/pMMR-распространенным РЭ удалось достичь объективного ответа в виде частичного регресса (— 36 %) и высоких показателей выживаемости: ВБП не достигнута и на момент написания статьи составляет 17+ мес, а общая выживаемость (ОВ) — 41+ мес. На протяжении всего этого времени сохраняется удовлетворительная оценка качества жизни нашей пациентки.

Впервые эффективность и безопасность комбинации пембролизумаба и леватиниба были продемонстрированы в многоцентровом нерандомизированном несравнительном открытом исследовании Ib/II фазы 111/KEYNOTE-146 [6]. В исследование было включено

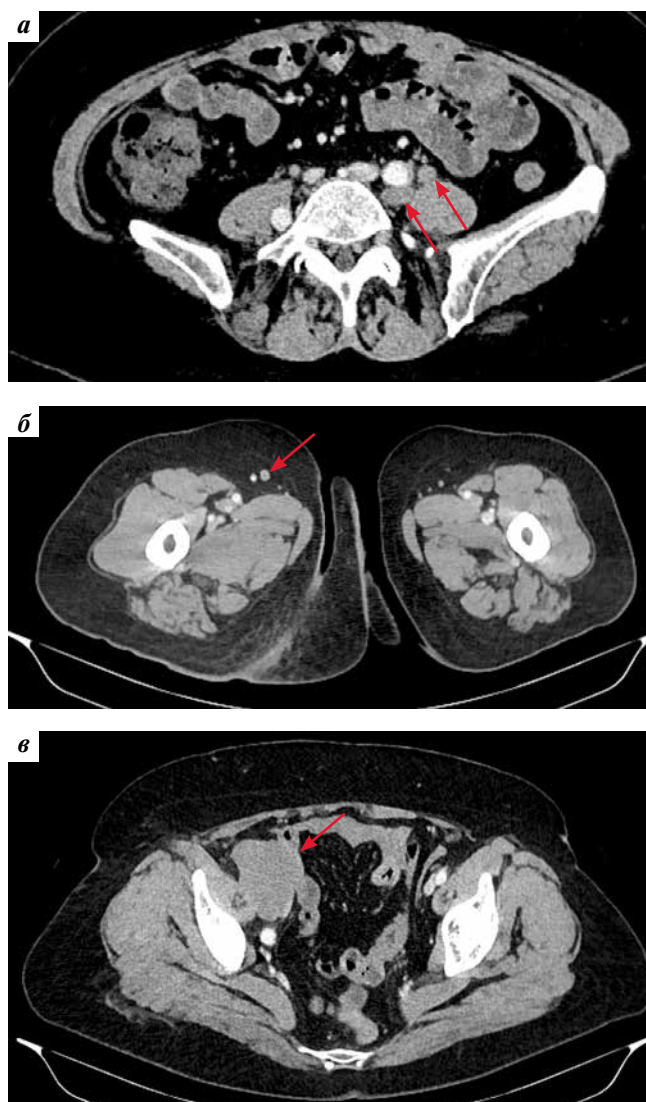


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 08.08.2022 (через 2 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и левнатиниба). Уменьшение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии (а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области (б), уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 3. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 08.08.2022 (2 months after second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Reduced size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery (a), reduced size of the LNs located in the right inguinal region (b), reduced size of the LNs in the area of the right external iliac vessels (c) (arrows)

108 больных распространенным РЭ вне зависимости от MSI-статуса, PD-L1-статуса и гистологического подтипа опухоли, с прогрессированием заболевания после предшествующей системной противоопухолевой терапии (около половины больных получили 2 и более линии лекарственного лечения). Все участницы в рамках исследования получали иммунотаргетную терапию в следующем режиме: пембролизумаб 200 мг в/в капельно

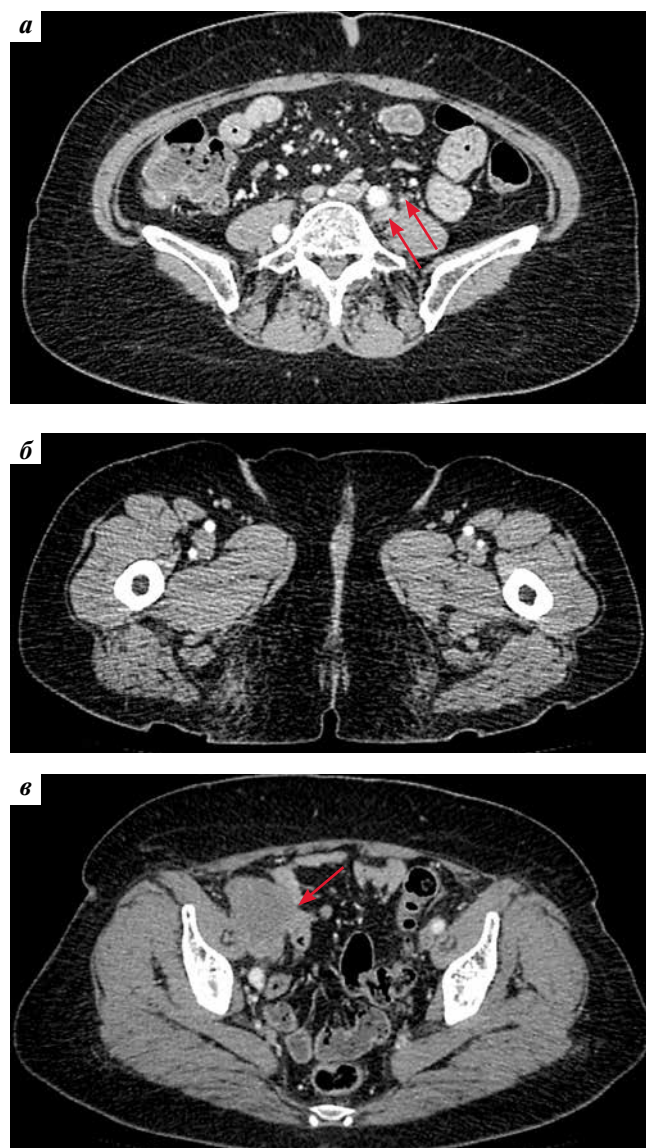


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 16.11.2022 (через 5 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и левнатиниба). Уменьшение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии (а), исчезновение пораженных ЛУ в правой паховой области (б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 4. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 16.11.2022 (5 months after second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Reduced size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery (a), disappearance of the affected LNs in the right inguinal region (b), and reduced size of LNs located in the area of the right external iliac vessels (c) (arrows)

но в 1-й день + левнатиниб 20 мг/сут перорально ежедневно; цикл — каждые 3 нед. Первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа через 24 нед наблюдения, вторичными конечными точками — длительность ответа, ВБП и ОВ. Оценку ответа опухоли на лечение проводили в соответствии

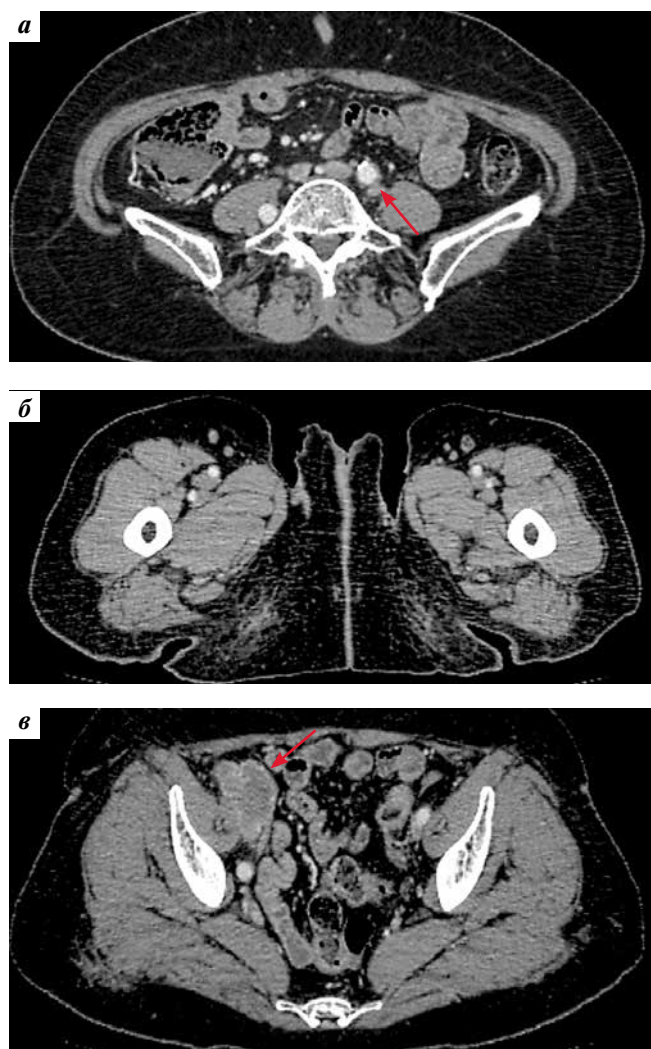


Рис. 5. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 06.05.2023 (через 11 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и левватиниба). Уменьшение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии и исчезновение более мелких рядом расположенных ЛУ (а), отсутствие пораженных ЛУ в правой паховой области (б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 5. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 06.05.2023 (11 months after second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Reduced size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery, disappearance of smaller adjacent LNs (a), no affected LNs in the right inguinal region (b), and reduced size of LNs located in the area of the right external iliac vessels (v) (arrows)

с критериями иммуноассоциированного RECIST (immune-related RECIST, irRECIST). Частота объективного ответа через 24 нед среди всех 108 пациенток составила 38,0 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 28,8–47,8); в подгруппе MSI-h/dMMR ($n = 11$) – 63,6 % (95 % ДИ 30,8–89,1); в подгруппе MSS/pMMR ($n = 94$) – 36,2 % (95 % ДИ 26,5–46,7). Медианы длительности ответа, ВБП и ОВ всех включенных в исследование больных – 21,2; 7,4 (95 % ДИ 5,3–8,7) и 16,7 мес

соответственно. Наиболее распространенные НЯ: артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, слабость и гипотиреоз. Все побочные эффекты были управляемыми.

Результаты этого исследования стали регистрационными и послужили основанием для ускоренного одобрения комбинации пембролизумаба и левватиниба для лечения больных MSS/pMMR-распространенным РЭ с прогрессированием заболевания после предшествующей системной противоопухолевой терапии, при отсутствии показаний для хирургического лечения или лучевой терапии [7, 8].

Эффективность комбинации пембролизумаба и левватиниба была подтверждена в мультицентровом рандомизированном исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 [9], в которое было включено 827 больных диссеминированным РЭ, ранее получивших 1 и более линий системной терапии на основе препаратов платины, стратифицированных по статусу MMR (697 женщин – с MSS/pMMR и 130 – с MSI-h/dMMR) и рандомизированных в 2 группы в соотношении 1:1: в группу комбинации левватиниба 20 мг/сут перорально ежедневно непрерывно длительно и пембролизумаба 200 мг в/в капельно в 1-й день (максимально 35 циклов), цикл – каждые 3 нед ($n = 411$) либо в группу ХТ по выбору лечащего врача (доксорубицин 60 мг/м² в/в капельно в 1-й день, цикл – каждые 3 нед (максимальная кумулятивная доза – 500 мг/м²) или паклитаксел 80 мг/м² в/в капельно еженедельно, 3 нед лечения, 1 неделя – перерыв) ($n = 416$). Первичными конечными точками эффективности были ВБП и ОВ. Медиана ВБП оказалась значительно выше при применении комбинации пембролизумаба и левватиниба, нежели при использовании стандартной ХТ (популяция MSS/pMMR: 6,6 мес против 3,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,60; 95 % ДИ 0,50–0,72; $p < 0,001$; все участницы: 7,2 мес против 3,8 мес; ОР 0,56; 95 % ДИ 0,47–0,66; $p < 0,001$). Медиана ОВ также была достоверно выше при применении комбинации пембролизумаба и левватиниба, нежели при использовании ХТ (популяция MSS/pMMR: 17,4 мес против 12,0 мес; ОР 0,68; 95 % ДИ 0,56–0,84; $p < 0,001$; общая популяция: 18,3 мес против 11,4 мес; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75; $p < 0,001$). Таким образом, на фоне применения комбинации пембролизумаба и левватиниба зафиксировано снижение относительного риска прогрессирования на 44 % и снижение относительного риска смерти пациенток на 38 % по сравнению со стандартной ХТ. Применение комбинации пембролизумаба и левватиниба сопровождалось повышением риска развития НЯ. НЯ III–IV степени наблюдались у 88,9 % больных, получавших комбинацию пембролизумаба и левватиниба, и у 72,7 % пациенток, получавших ХТ; у 33 и 8,0 % пациенток соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди

НЯ III–IV степени в группе комбинации наиболее часто отмечались артериальная гипертензия (37,9 % против 2,3 % в контрольной группе), снижение массы тела (10,3 % против 0,3 %), снижение аппетита (7,9 % против 0,5 %), а также диарея (7,6 % против 2,1 % в группах комбинации и ХТ соответственно). Это указывает на необходимость тщательного мониторинга состояния больных на фоне проводимой терапии комбинацией пембролизумаба и ленватиниба.

Результаты исследования KEYNOTE-775 дали возможность считать комбинацию пембролизумаба и ленватиниба стандартом терапии для больных MSS/pMMR-распространенным РЭ, получивших 1 и более линий системной противоопухолевой терапии [3, 4].

На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2021 г. N. Colombo и соавт. были представлены результаты подгруппового анализа в рамках исследования 309/KEYNOTE-775 [10]. Авторами проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от ряда факторов, в том числе гистологического типа опухоли, статуса MMR в опухоли, предшествующей терапии. Выявлено, что применение комбинации пембролизумаба и ленватиниба значительно улучшило отдаленные результаты лечения (ВБП и ОВ) во всех подгруппах больных независимо от гистологического подтипа опухоли, предшествующей (нео-/адьювантной) терапии, интервала без прогрессирования, а также статуса MMR в опухоли. Так, например, в когорте pMMR медианы ВБП в группах комбинации пембролизумаба и ленватиниба и ХТ по выбору лечащего врача при эндометриоидном гистотипе РЭ составили 7,6 и 5,0 мес (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,46–0,76), при светлоклеточном – 3,9 и 2,0 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,25–0,97), а при серозном – 5,7 и 3,6 мес (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,39–0,75) соответственно. Медианы ОВ, в свою очередь, в сравниваемых группах достигли 20,0 и 15,2 мес (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,57–1,05) при эндометриоидном гистологическом типе РЭ; 19,9 и 8,7 мес (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,15–0,78) – при светлоклеточном; 12,0 и 10,0 мес (ОР 0,68; 95 %

ДИ 0,49–0,96) – при серозном. При этом наибольшая эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба отмечалась у больных, которые до включения в исследование получили только 1 линию системной терапии на основе препаратов платины (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,44–0,67) по сравнению с пациентками, получившими большее количество линий предшествующей системной противоопухолевой терапии (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,52–1,09).

Таким образом, после проведения подгруппового анализа в рамках исследования 309/KEYNOTE-775 было отмечено, что комбинация пембролизумаба и ленватиниба обладает высокой эффективностью при MSS/pMMR-распространенном РЭ, особенно в подгруппах пациенток с трудно поддающимися лечению гистологическими подтипами опухолей: светлоклеточной и серозной аденокарциномами [11, 12]. Раннее начало терапии комбинацией позволяет рассчитывать на ее наибольшую эффективность. При этом пациентки с прогрессированием заболевания после ранее проведенной адьювантной ХТ могут быть кандидатами для назначения комбинации пембролизумаба и ленватиниба и в качестве 1-й линии системной терапии распространенного РЭ [13].

В заключение необходимо подчеркнуть, что для планирования системной лекарственной терапии всем больным распространенным РЭ должно проводиться молекулярно-генетическое тестирование на MSI. В случае MSS/pMMR-опухоли при прогрессировании заболевания после предшествующей системной противоопухолевой терапии следует назначать комбинацию ингибитора контрольных точек иммунного ответа пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ ленватиниба.

Представленное клиническое наблюдение ярко демонстрирует, что современная терапия распространенного РЭ, основанная на молекулярном профиле опухоли, позволяет значимо улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/ GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
- Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):771. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). С. 260–275. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2, 2022 (volume 12)*. Pp. 260–275. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms. Version 1.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- 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;1–17. DOI: 10.1155/2020/1807929
- 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
- 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
- U.S. Food and Drug Administration. Simultaneous review decisions for pembrolizumab plus lenvatinib in Australia, Canada and US. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/simultaneous-review-decisions-pembrolizumab-plus-lenvatinib-australia-canada-and-us>.
- Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. A multicenter, open-label, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab *versus* treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(Suppl 1):S4. DOI: 10.1016/S0090-8258(21)00657-0
- Colombo N., Lorusso D., Casado A. et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab *vs* treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309/KEYNOTE-775). *European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2021; September 16–21, 2021. Abstract 726MO*.
- Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3 Suppl):S90–S95. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000297
- Sagae S., Susumu N., Viswanathan A.N. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3 Suppl):S83–S89. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000264
- Даренская А.Д., Румянцев А.А., Гуторов С.Л., Тюляндина А.С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы. *Злокачественные опухоли* 2023;13(2):6. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6
Darenskaya A.D., Rumyantsev A.A., Gutorov S.L., Tyulyandina A.S. Evolution of systemic pharmacotherapy for disseminated endometrial cancer. *Literature review. Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors* 2023;13(2):6. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6

Вклад авторов

А.Д. Даренская: разработка концепции статьи, подбор клинического случая, сбор клинического материала и его анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание, оформление и редактирование статьи;

Б.М. Медведева: анализ результатов рентгенологических исследований, создание иллюстраций;

А.А. Румянцев: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.D. Darenskaya: development of the concept of the article, selection of a clinical case, collection of clinical material and its analysis, review of publications on the topic of the article, writing, design and editing of the article;

B.M. Medvedeva: analysis of the results of X-ray studies, creation of illustrations;

A.A. Rumyantsev: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Даренская / A.D. Darenskaya: <https://doi.org/0000-0002-6505-2202>

Б.М. Медведева / B.M. Medvedeva: <https://doi.org/0000-0003-1779-003X>

А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://doi.org/0000-0003-4443-9974>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 07.11.2023. Принята к публикации: 09.12.2023.

Article submitted: 07.11.2023. Accepted for publication: 09.12.2023.