

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-69-77>

Длительная клиническая эффективность и безопасность ленватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России

А.Э. Протасова¹⁻³, А.А. Румянцев⁴, М.Ю. Шеремет⁵, А.Ю. Горяинова^{6, 7}, М.В. Волконский⁸, А.Г. Кедрова^{9, 10}, С.В. Кузьмичева¹¹, О.Н. Аймамедова¹², Х.С. Мусаева¹³, С.М. Сорока¹⁴, О.В. Романчук¹⁵, В.Н. Орлова¹⁶, Н.Г. Графт¹⁷, М.Р. Ибрагимова¹⁶, Ю.И. Мерззликина¹⁷, Л.В. Степура¹⁸, Л.Б. Татулова¹⁹, А.А. Абасова¹⁵, А.А. Акоюн⁸, Е.В. Арсеньева¹⁶, Ю.В. Васильева⁸, А.В. Белоногов²⁰, Л.В. Криволапова²¹, А.А. Бобрышев¹⁵, Д.Ю. Вовк²², И.А. Луев²³, Н.Р. Абидова⁸, Р.С. Жихорев⁸, Т.А. Железкова⁸, Т.Т. Григорян²⁴, Т.А. Макаркина⁸, В.А. Екимов²⁵, А.В. Жижина¹⁵, Е.В. Карабина²⁶, О.А. Кучевская¹⁶, В.М. Филиппова⁸, Т.А. Линченко²⁷, А.А. Лисаева¹⁶, А.Н. Федорова¹⁶, К.С. Майстренко¹⁶, Е.В. Маркизова¹⁵, Е.В. Когай⁴, Е.П. Красноруцкая⁸, М.Е. Попова¹⁷, Ю.Ю. Пчелин¹⁶, Р.А. Рянжина²⁸, Д.Б. Сидоров¹¹, Е.Б. Шахнович²⁵, С.М. Алексеев¹⁴, М.В. Зинькевич¹⁴, И.О. Белогорцев¹⁴, В.А. Чубенко²⁸, В.М. Моисеенко²⁸, Н.Х. Абдулоева²⁸, А.А. Лебединец¹⁴, Л.В. Страх⁵, Л.К. Семенов¹⁴, М.Б. Болиева²⁹, Ф.З. Айдаева¹³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

⁸ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

⁹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

¹⁰Академия последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

¹¹КДЦ ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹²ГБУЗ МО «Люберецкий онкологический диспансер»; Россия, 140006 Люберцы, Октябрьский проспект, 338;

¹³ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Чеченской Республики; Россия, 364029 Грозный, ул. Леонова, 81;

¹⁴ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191104 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39;

¹⁵Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

¹⁷ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

¹⁸ГБУ РО «Онкодиспансер» в г. Шахты; Россия, 346500 Шахты, ул. Шевченко, 153;

¹⁹ГБУЗ МО «Можайская центральная районная больница»; Россия, 143200 Можайск, ул. Амбулаторная, 1;

²⁰ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

²¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119435 Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, 2;

²²ГБУЗ МО «Домодедовская больница»; Россия, 142005 Домодедово, ул. Пирогова, 9;

²³Клиника доктора Ласкова; Россия, 121467 Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1;

²⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 28;

²⁵МБУЗ «Городская больница № 1»; Россия, 141070 Королев, ул. Циолковского, 24;

²⁶ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1Б;

²⁷ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90;

²⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

²⁹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2

Контакты: Анна Эдуардовна Протасова protasova1966@yandex.ru

Введение. Результаты лечения пациенток с раком эндометрия (РЭ) нуждаются в улучшении. Появившаяся иммунотаргетная терапия для лечения наибольшей когорты пациенток приводит к таким феноменам, как отсроченные или длительные эффекты. Поэтому оценка длительных ответов при сохраненном качестве жизни важна для оценки эффективности терапии в целом.

Цель исследования – оценка длительной клинической эффективности терапии левватинибом и пембролизумабом у больных РЭ.

Материалы и методы. В исследование было включено 43 пациентки с РЭ I–IV стадий с профицитом системы репарации в опухоли и длительностью лечения >9 мес. Оценивались медиана выживаемости без прогрессирования, объективный ответ, длительность лечения в зависимости от линии терапии, распространенность и вид нежелательных явлений, режимы коррекции дозы.

Результаты. Терапия левватинибом и пембролизумабом характеризуется высокой клинической эффективностью и переносимой токсичностью. При лечении пациенток с РЭ медиана выживаемости без прогрессирования (пациентки с ответом или стабилизацией >9 мес) составила 10,2 мес (95 % доверительный интервал 9,1–13,0) при медиане длительности наблюдения 9,7 (1,4–33,8) мес. Полных ответов зарегистрировано не было, у 12 (28 %) пациенток зарегистрирован частичный ответ, у 31 (72 %) – стабилизация заболевания. Распространенность нежелательных явлений составила 56,3 %, наиболее частыми были слабость (32,6 % пациенток), артериальная гипертензия (23,3 % пациенток) и гипотиреоз (18,6 % пациенток). Коррекция дозы проведена у 22 (51,2 %) пациенток.

Выводы. Результаты нашего исследования подтверждают длительную клиническую эффективность и управляемую безопасность терапии левватинибом и пембролизумабом. Наличие значимого пула пациенток с длительным эффектом позволяет увеличить продолжительность жизни с сохраненным качеством жизни таких пациенток в России.

Ключевые слова: иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, левватиниб, рак эндометрия, реальная клиническая практика

Для цитирования: Протасова А.Э., Румянцев А.А., Шеремет М.Ю. и др. Длительная клиническая эффективность и безопасность левватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):69–77.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-69-77>

The long-term clinical efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia

A.E. Protasova^{1–3}, A.A. Rumyantsev⁴, M. Yu. Sheremet⁵, A. Yu. Goryainova^{6, 7}, M.V. Volkonskiy⁸, A.G. Kedrova^{9, 10}, S.V. Kuzmicheva¹¹, O.N. Aymamedova¹², Kh.S. Musaeva¹³, S.M. Soroka¹⁴, O.V. Romanchuk¹⁵, V.N. Orlova¹⁶, N.G. Graft¹⁷, M.R. Ibragimova¹⁶, Yu.I. Merzlikina¹⁷, L.V. Stepura¹⁸, L.B. Tatulova¹⁹, A.A. Abasova¹⁵, A.A. Akopyan⁸, E.V. Arsenyeva¹⁶, Yu.V. Vasilyeva⁸, A.V. Belonogov²⁰, L.V. Krivolapova²¹, A.A. Bobryshev¹⁵, D. Yu. Vovk²², I.A. Luev²³, N.R. Abidova⁸, R.S. Zhikhorev⁸, T.A. Zhelezkova⁸, T.T. Grigoryan²⁴, T.A. Makarkina⁸, V.A. Ekimov²⁵, A.V. Zhizhina¹⁵, E.V. Karabina²⁶, O.A. Kuchevskaya¹⁶, V.M. Filippova⁸, T.A. Linchenko²⁷, A.A. Lisaeva¹⁶, A.N. Fedorova¹⁶, K.S. Maystrenko¹⁶, E.V. Markizova¹⁵, E.V. Kogay¹, E.P. Krasnorutskaya⁸, M.E. Popova¹⁷, Yu. Yu. Pchelin¹⁶, R.A. Ryzhina²⁸, D.B. Sidorov¹¹, E.B. Shakhnovich²⁵, S.M. Alekseev¹⁴, M.V. Zinkevich¹⁴, I.O. Belogortsev¹⁴, V.A. Chubenko²⁸, V.M. Moiseenko²⁸, N.Kh. Abduloeva²⁸, A.A. Lebedinets¹⁴, L.V. Strakh⁵, L.K. Semenov¹⁴, M.B. Bolieva²⁹, F.Z. Aydaeva¹³

- ¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;
- ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;
- ³V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;
- ⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
- ⁵AVA-PETER LLC; Bld. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;
- ⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
- ⁷Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;
- ⁸Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;
- ⁹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;
- ¹⁰Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;
- ¹¹Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;
- ¹²Lyubertsy Oncology Dispensary; 338 Oktyabrskiy Prospekt, Lyubertsy 140006, Russia;
- ¹³Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of Chechen Republic; 81 Leonova St., Grozny 364029, Russia;
- ¹⁴Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary; 37–39 Liteynyy Prospekt, Saint Petersburg 191104, Russia;
- ¹⁵Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan, Kommunarka, Moscow 108814, Russia;
- ¹⁶City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
- ¹⁷A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;
- ¹⁸Oncology Dispensary of Shakhty; 153 Shevchenko St., Shakhty 346500, Russia;
- ¹⁹Mozhaisk Central District Hospital; 1 Ambulatornaya St., Mozhaisk 143200, Russia;
- ²⁰National Medical Research Center, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
- ²¹B.V. Petrovskiy Russian Research Center of Surgery; 2 Abrikosovskiy Pereulok, GSP-1, Moscow 119435, Russia;
- ²²Domodedovo Hospital; 9 Pirogova St., Domodedovo 142005, Russia;
- ²³Dr. Laskov's Clinic; Bld. 1, 2 Molodogvardeyskaya St., Moscow 121467, Russia;
- ²⁴S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 28, 52-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
- ²⁵City Hospital No. 1; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia;
- ²⁶Tula Regional Oncology Dispensary; 1B Yablochkova St., Tula 300053, Russia;
- ²⁷Regional Clinical Oncology Dispensary; 90 12-go Sentyabrya St., Ulyanovsk 432017, Russia;
- ²⁸N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;
- ²⁹Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia

Contacts: Anna Eduardovna Protasova protasova1966@yandex.ru

Background. Endometrial cancer (EC) treatment outcomes need to be improved. Immunotargeted therapy lead to long-term and delayed effects compared to chemotherapy. Estimation of long-term efficacy and quality of life are crucial when we are talking about efficacy in whole.

Aim. To evaluate the long-term clinical efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab therapy in patients with EC.

Materials and methods. The study included 43 patients with stages I–IV EC with mismatch repair-proficient tumors and treatment duration of more than 9 months. We evaluated median progression-free survival, objective response, duration of treatment depending on the line of therapy, prevalence and type of adverse events, and correction regimens.

Results. Lenvatinib plus pembrolizumab treatment was safe and efficacious in recurrent EC. Median of progression-free survival (patients with response or stabilization more than 9 months) is 10.2 months (95 % confidence interval 9.1–13.0), median of follow up is 9.7 (1.4–33.8) months. There were no complete responses, partial response was in 12 (28 %) patients, disease stabilization was in 31 (72 %) patients. Regarding safety, the overall rate of any-grade adverse events was 56.3 %. The most common treatment-related adverse events were fatigue (32.6 %), hypertension (23.3 %), and hypothyroidism (18.6 %). Dose reduction was performed in 22 (51.2 %) patients.

Conclusion. The combination of lenvatinib plus pembrolizumab has long-term efficacy and manageable profile of safety. The presence of a significant pool of patients with durable response allows improving the survival rate of such patients in Russia.

Keywords: immunotargeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, real practice

For citation: Protasova A.E., Rumyantsev A.A., Sheremet M.Yu. et al. The long-term clinical efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):69–77. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-69-77>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) остается самым распространенным онкогинекологическим заболеванием в России с ежегодным приростом 1–2 %; в 2023 г. число впервые выявленных случаев РЭ превысило 29 тыс. [1]. При выявлении заболевания на ранней стадии прогноз остается благоприятным, 5-летняя выживаемость достигает 95 %, но при распространенном опухолевом процессе выживаемость падает до 17 % [2]. При этом повышение числа ассоциированных смертей отмечается как в США, так и в России [1, 2].

По этой причине рост интереса к иммунотерапии и комбинированной иммунотаргетной терапии в лечении больных РЭ продолжается. Комбинация пембролизумаба, ингибитора пути программируемой клеточной гибели PD-1, и мультикиназного ингибитора ленватиниба была одобрена для лечения РЭ с дефицитом системы репарации в опухолевых клетках в 2020 г. Терапия пациенток после рецидива на фоне предшествующего лечения комбинацией карбоплатина и паклитаксела представляет вызов. Так, например, исследование III фазы по оценке эффективности иксабепилона в сравнении с паклитакселом и доксорубицином было остановлено из-за низкой эффективности [3], а исследования иных режимов продемонстрировали минимальную частоту объективного ответа химиотерапии [4], фактически подчеркивая эволюцию биологии опухоли [5]. Если для пациенток с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (dMMR) возможно использование монотерапии пембролизумабом [6] или его комбинации с химиотерапией [7] с высокой эффективностью, то для наибольшей популяции пациенток без дефицита системы репарации, составляющей 70–80 % общего числа пациенток [8], медиана общей выживаемости остается в пределах 12 мес, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не превышает 3,8 мес [9]. Иммунотаргетная терапия изменяет межклеточные взаимодействия как на системном, так и на клеточном уровне, приводя к таким феноменам, как отсроченные продолжительные эффекты. Поэтому оценка длительных ответов при сохраненном качестве жизни важна для оценки повышения эффективности терапии в целом.

Цель исследования — оценка длительной клинической эффективности терапии ленватинибом и пембролизумабом у больных РЭ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование, проводившееся с июля 2020 г. по февраль 2022 г. в 37 онкологических центрах России, были включены пациентки, соответствующие следующим критериям: 1) возраст старше 18 лет; 2) морфологически подтвержденный рецидивирующий или распространенный РЭ; 3) пациентки, получившие >1 линии предшествующей системной

терапии, не подлежащие хирургическому и лучевому лечению, прошедшие терапию ленватинибом и пембролизумабом, которым выполнено не менее 2 визуализирующих лучевых исследований (компьютерная или магнитно-резонансная томография). Больным выполнено иммуногистохимическое исследование опухоли эндометрия или применен метод полимеразной цепной реакции, определен статус опухоли (pMMR или MSS). Иммунотаргетная терапия проводилась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Оценка объективного ответа на терапию пембролизумабом и ленватинибом проведена по критериям RECIST 1.1 на основании результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии. ВБП оценивалась как промежуток времени между стартом терапии до прогрессирования заболевания или смерти пациентки. Частота клинической эффективности определялась как сумма долей пациенток с зарегистрированным полным и частичным ответом и стабилизацией опухолевого процесса. За длительный эффект принята примерная 3-кратная продолжительность медианы ВБП для химиотерапевтических режимов после прогрессирования опухолевого процесса на фоне предшествующей терапии [4], составившая 9 мес.

Оценка данных выполнена методами описательной статистики, анализ выживаемости проведен методом Каплана–Мейера. Нежелательные явления (НЯ) оценивались с использованием шкалы CTCAE 5.0. Расчет предварительной статистической гипотезы не проводился.

Результаты

Характеристика пациенток. В ретроспективный анализ клинической практики включено 43 пациентки с рецидивирующим или распространенным РЭ, медиана возраста больных составила 65 (30–83) лет. Клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1. Медиана оценки общего состояния больных по шкале ECOG составила 1 балл, медиана числа пораженных зон — 3 (1–6), доля пациенток с висцеральными метастазами — 53 %, медиана числа предшествующих линий химиотерапии — 3 (1–5). Большая часть (65 %) опухолей пациенток относились к эндометриоидному типу. Распределение больных в зависимости от гистологического типа РЭ отражено на рис. 1. Пациенток, начавших лечение РЭ с неoadъювантной химиотерапии, не было, адъювантная системная терапия проведена 47 % больных. Косвенно доля пациенток с эндометриоидными G₃ и неэндометриоидными опухолями, составившая 47 %, и сходная доля пациенток, получивших адъювантную полихимиотерапию, указывают на включение в исследование группы больных с агрессивными подтипами опухоли. Распределение пациенток по стадиям заболевания приведено

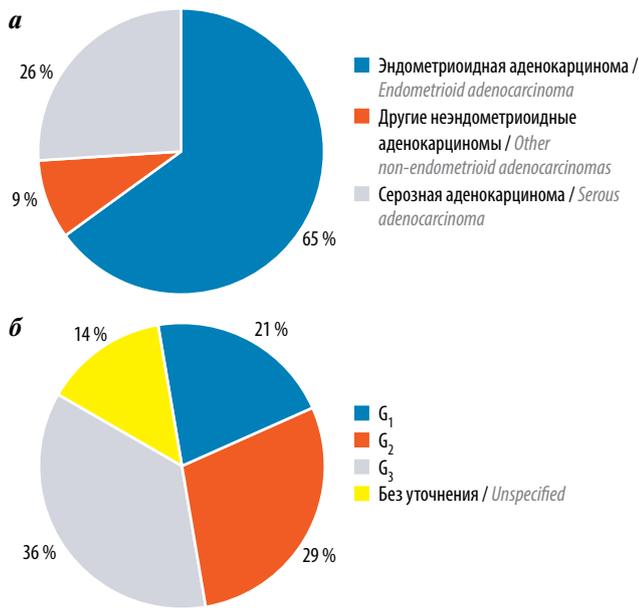


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака эндометрия (а) и степени злокачественности эндометриодной опухоли (б)

Fig. 1. Distribution of patients depending on the histological subtype of endometrial cancer (a) and the grade of malignancy of the endometrioid tumor (б)

в табл. 1. Количество режимов предшествующей терапии, полученных пациентками, составило 13 (табл. 2). В преобладающем большинстве случаев (60,5 %) применялась комбинация карбоплатина и паклитаксела, а доля случаев гормональной терапии не превысила 7 %, что также говорит о преобладании агрессивных гистологических типов РЭ с неблагоприятным прогнозом в проведенном исследовании. Терапия левнатинибом и пембролизумабом в 1-й линии назначалась пациенткам с ранним прогрессированием после системной терапии карбоплатином и паклитакселом в адъювантном режиме.

Эффективность терапии комбинацией левнатиниба и пембролизумаба. При лечении исследуемой группы больных РЭ медиана ВБП с длительностью ответа >9 мес составила 10,2 (95 % доверительный интервал 9,1–13,0) мес (рис. 2), медиана длительности наблюдения – 9,7 (1,4–33,8) мес. Распределение объективных ответов отражено в табл. 3. Полных ответов зарегистрировано не было, у 12 (28 %) пациенток зарегистрирован частичный ответ, у 31 (72 %) – стабилизация. Прогрессирования заболевания на фоне терапии у 43 пациенток с медианой наблюдения 9,7 мес не отмечено. Медиана общей выживаемости не была рассчитана. В табл. 4 отражены данные о длительности лечения левнатинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии.

Безопасность терапии левнатинибом и пембролизумабом. Стартовая доза левнатиниба составила 20 мг, редуцированных стартовых доз не отмечалось. Доза

Таблица 1. Характеристика пациенток (n = 43)

Table 1. Patient characteristics (n = 43)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста, лет Median age, years	65 (30–83)
Медиана оценки общего состояния больных по шкале ECOG на момент старта терапии левнатинибом и пембролизумабом, баллы Median ECOG score of patients at the start of lenvatinib plus pembrolizumab treatment	1
Статус по шкале ECOG (баллы), n (%): ECOG score, n (%):	
0	4 (9,3)
1	31 (72,1)
2	6 (13,9)
нет данных no data	2 (4,7)
Адъювантная лучевая терапия в анамнезе, n (%) History of adjuvant radiotherapy, n (%)	23 (53,5)
Медиана числа пораженных зон, n Median number of metastatic sites, n	3 (1–6)
Число больных с висцеральными метастазами, n (%) Number of patients with visceral metastases, n (%)	23 (53,5)
Препараты платины в анамнезе, n (%) History of platinum-based drugs, n (%)	36 (83,7)
Медиана числа режимов системной терапии перед применением комбинации левнатиниба и пембролизумаба, n Number of systemic therapy lines prior lenvatinib plus pembrolizumab, n	3 (1–5)
Адъювантная химиотерапия в анамнезе, n (%) History of adjuvant chemotherapy, n (%)	20 (46,5)
Стадия рака эндометрия, n (%): Endometrial cancer stage, n (%):	
IA	4 (9,3)
IB	5 (11,6)
II	6 (14,0)
IIA	1 (2,3)
IIB	1 (2,3)
IIIA	4 (9,3)
IIIB	3 (7,0)
IIIC1	2 (4,7)
IIIC2	4 (9,3)
IVA	0
IVB	10 (23,3)
нет данных no data	3 (7,0)

левнатиниба редуцировалась при выявлении НЯ при неэффективности коррекции сопутствующей патологии, средняя доза левнатиниба с учетом редукции

в исследуемой группе составила 16,2 мг. Коррекция дозы проведена у 22 (51,2 %) пациенток, при этом 1 шаг редукции дозы до 14 мг был выполнен у 16 (37 %) пациенток, 2 шага редукции дозы до 10 мг – у 4 (9,3 %) пациенток и 3 шага редукции дозы до 8 мг – у 2 (4,7 %) пациенток. Распространенность НЯ, отмеченных при терапии леватинибом и пембролизумабом, составила 56,3 % (табл. 5). Наиболее частыми НЯ были слабость

Таблица 2. Режимы терапии, предшествующей применению комбинации леватиниба и пембролизумаба (n = 43)

Table 2. Treatment regimens prior lenvatinib plus pembrolizumab (n = 43)

Режим терапии Therapy regimen	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
ТСб (карбоплатин + паклитаксел) TCb (carboplatin + paclitaxel)	26 (60,5)
ТСб + Bev (карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб) TCb + Bev (carboplatin + paclitaxel + bevacizumab)	4 (9,3)
Летрозол Letrozole	1 (2,3)
МРА (медроксипрогестерон) MPA (medroxyprogesterone)	2 (4,7)
А (доксорубин) A (doxorubicin)	3 (7,0)
ТР (паклитаксел + цисплатин) TP (paclitaxel + cisplatin)	1 (2,3)
Gem (гемцитабин) Gem (gemcitabine)	2 (4,7)
Доксорубин + ифосфамид + месна Doxorubicin + ifosfamide + mesna	1 (2,3)
Pembro (пембролизумаб) Pembro (pembrolizumab)	2 (4,7)
P (паклитаксел) P (paclitaxel)	1 (2,3)

Таблица 3. Эффективность терапии леватинибом и пембролизумабом у больных раком эндометрия (n = 43)

Table 3. Efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab in endometrial cancer (n = 43)

Объективный ответ Objective response	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Полный ответ Complete response	0
Частичный ответ Partial response	12 (27,9)
Стабилизация заболевания Stable disease	31 (72,1)
Прогрессирование Progression	0

(14 (32,6 %) пациенток), артериальная гипертензия (10 (23,3 %) пациенток) и гипотиреоз (8 (18,6 %) пациенток). Дисфония, кожная сыпь, снижение массы тела среди исследуемой группы больных отмечены в единичных случаях.

Обсуждение

В ретроспективном многоцентровом исследовании нами выполнен анализ опыта терапии леватинибом и пембролизумабом рецидивирующего и метастатического РЭ у 43 больных, не подлежащих лучевому или хирургическому лечению, с rMMR/MSS-опухольями с длительностью ответа >9 мес (полный или частичный ответ, стабилизация опухолевого процесса) в рутинной практике в России. Отмечались эффективность проводимого лечения и управляемый профиль токсичности: при общей распространенности НЯ у 56,3 % пациенток редукция дозы выполнялась в 51,2 % случаев. Исследование позволяет оценить эффективность и безопасность терапии леватинибом и пембролизумабом у больных РЭ с длительным эффектом.

Особенностью внедрения в клиническую практику новых режимов терапии в России является постепенность их доступности, когда большая часть пациенток продолжает получать менее эффективное и более

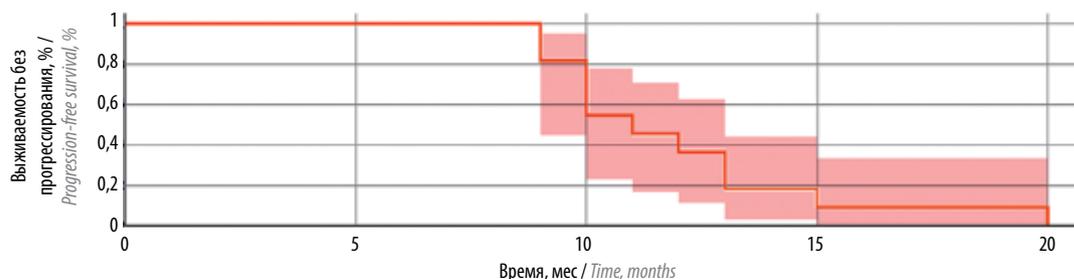


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в популяции

Fig. 2. Progression-free survival in the population

Таблица 4. Длительность лечения ленватинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии**Table 4.** Lenvatinib plus pembrolizumab treatment duration by treatment line

Линия терапии Treatment line	Медиана длительности терапии, мес Median duration of therapy, months	Минимальная длительность терапии, мес Minimum duration of therapy, months	Максимальная, длительность терапии, мес Maximum duration of therapy, months
1	13,5	9,7	41,9
2	12,2	9,0	33,8
3	25,2	9,2	30,7

Таблица 5. Нежелательные явления, отмеченные при лечении ленватинибом и пембролизумабом (n = 43)**Table 5.** Adverse events during treatment with lenvatinib plus pembrolizumab (n = 43)

Нежелательное явление Adverse event	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Слабость Fatigue	14 (32,5)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	10 (23,2)
Гипотиреоз Hypothyroidism	8 (18,6)
Снижение аппетита Loss of appetite	5 (11,6)
Диарея Diarrhea	4 (9,3)
Ладонно-подошвенный синдром Palmar plantar syndrome	4 (9,3)
Тошнота Nausea	2 (4,7)
Стоматит Stomatitis	1 (2,3)
Изменение голоса Voice changing	1 (2,3)
Другое Other	5 (11,6)

токсичное лечение, а доступ к новым методам терапии открывается значительно позже.

Несмотря на небольшой размер выборки с относительно коротким периодом наблюдения (медиана длительности наблюдения – 9,7 мес), неравномерность и неоднородность популяции включенных в исследование пациенток, использование режима ленватиниба и пембролизумаба клинически значимо: доля пациенток с ВБП, в 3 раза превосходящей таковую при применении химиотерапевтических режимов, достигает 43 %.

Согласно данным исследования 111/KEYNOTE-146, доля пациенток (в общей популяции) с длительностью терапии >6 мес составила 69 % [10]. Анализ 309/KEYNOTE-775 по длительности эффекта не опубликован, данных исследований реальной клинической практики нет. Недостаточный объективный ответ мог быть связан с несколькими причинами: гетерогенностью популяции в реальной клинической практике, широким спектром сопутствующих заболеваний, худшим их контролем и худшей комплаентностью по сравнению с хорошо организованным исследованием. Следует учитывать и менее точную оценку эффективности по критериям RECIST 1.1 в клинической практике, свободное управление дозой, не связанное с рекомендациями по редукции, недостаточное использование в рутинной практике шкалы СТСАЕ 5.0. С учетом вышеприведенных факторов большая продолжительность терапии у этих пациенток, возможно, связана с более высокой средней дозой (16,2 мг против 14 мг в исследовании 309/KEYNOTE-775), что говорит об эффективности управления НЯ. Однако в связи с малым объемом выборки в нашем исследовании такие прямые сравнения обладают известной погрешностью. Следует учесть и большую долю агрессивных типов РЭ. Так, в исследовании реальной практики показано, что в зависимости от гистологических типов опухоли частота объективного ответа составляла 44 % при эндометриоидном типе, 29,4 % при серозном и 0 % при светлоклеточном типе РЭ [11].

Исследование имеет ограничения, связанные с ретроспективным дизайном и смещением при отборе, малым размером выборки, коротким периодом наблюдения, малым количеством детальной информации о НЯ и отсутствием оценки качества жизни пациенток. Тем не менее ценность проведенного анализа первых данных, описывающих пациенток с длительным эффектом при лечении РЭ ленватинибом и пембролизумабом, очевидна.

Выводы

С 2023 г. комбинация ленватиниба и пембролизумаба является предпочтительной опцией терапии больных распространенным и метастатическим РЭ

с профицитом системы репарации неспаренных оснований, не подлежащих хирургическому и лучевому лечению. Наличие значимого пула пациенток с длительным эффектом позволяет улучшить продолжи-

тельность жизни с сохраненным ее качеством больных РЭ в России. Для оценки предикторов и точного отбора пациенток требуются дальнейшие проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2024. (In Russ.).
2. Makker V., Green A.K., Wenhham R.M. et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:19. DOI: 10.1186/s40661-017-0056-7
3. McMeeekin 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
4. Bestvina C.M., Fleming G.F. Chemotherapy for endometrial cancer in adjuvant and advanced disease settings. *Oncologist* 2016;21(10):1250–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0062
5. Davidson B.A., Foote J., Clark L.H. et al. Tumor grade and chemotherapy response in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016;17:3–6. DOI: 10.1016/j.gore.2016.04.006
6. Ueno M., Chung H.C., Nagrial A. et al. Pembrolizumab for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the multicohort, phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy282.009
7. Eskander R.N., Sill M.W., Beffa L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2159–70. DOI: 10.1056/nejmoa2302312
8. Corr B., Cosgrove C., Spinosa D., Guntupalli S. Endometrial cancer: Molecular classification and future treatments. *BMJ Med* 2022;1(1):e000152. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000152
9. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/nejmoa2108330
10. 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
11. How J.A., Patel S., Fellman B. et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(1):24–31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.034

Вклад авторов

А.Э. Протасова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

А.А. Румянцев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа;

М.Ю. Шерemet, А.Ю. Горяинова, М.В. Волконский, А.Г. Кедрова, С.В. Кузьмичева, О.Н. Аймамедова, Х.С. Мусаева, С.М. Сорока, О.В. Романчук, В.Н. Орлова, Н.Г. Графт, М.Р. Ибрагимова, Ю.И. Мерзликина, Л.В. Степура, Л.Б. Татулова, А.А. Абасова, А.А. Акопян, Е.В. Арсеньева, Ю.В. Васильева, А.В. Белоногов, Л.В. Криволапова, А.А. Бобрышев, Д.Ю. Вовк, И.А. Луев, Н.Р. Абидова, Р.С. Жихорев, Т.А. Железкова, Т.Т. Григорян, Т.А. Макаркина, В.А. Екимов, А.В. Жижина, Е.В. Карабина, О.А. Кучевская, В.М. Филиппова, Т.А. Линченко, А.А. Лисаева, А.Н. Федорова, К.С. Майстренко, Е.В. Маркизова, Е.В. Когай, Е.П. Красноруцкая, М.Е. Попова, Ю.Ю. Пчелин, Р.А. Рянжина, Д.Б. Сидоров, Е.Б. Шахнович, С.М. Алексеев, М.В. Зинкевич, И.О. Белогорцев, В.А. Чубенко, В.М. Моисеенко, Н.Х. Абдулова, А.А. Лебединец, Л.В. Страх, Л.К. Семенов, М.Б. Болиева, Ф.З. Айдаева: набор клинического материала, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.E. Protasova: developing the study design, collecting the data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

A.A. Rummyantsev: developing the study design, collecting the data for analysis;

M.Yu. Sheremet, A.Yu. Goryainova, M.V. Volkonskiy, A.G. Kedrova, S.V. Kuzmicheva, O.N. Aymamedova, Kh.S. Musaeva, S.M. Soroka, O.V. Romanchuk, V.N. Orlova, N.G. Graft, M.R. Ibragimova, Yu.I. Merzlikina, L.V. Stepura, L.B. Tatulova, A.A. Abasova, A.A. Akopyan, E.V. Arsenyeva, Yu.V. Vasilyeva, A.V. Belonogov, L.V. Krivolapova, A.A. Bobryshev, D.Yu. Vovk, I.A. Luev, N.R. Abidova, R.S. Zhikhorev, T.A. Zhelezkova, T.T. Grigoryan, T.A. Makarkina, V.A. Ekimov, A.V. Zhizhina, E.V. Karabina, O.A. Kuchevskaya, V.M. Filippova, T.A. Linchenko, A.A. Liseeva, A.N. Fedorova, K.S. Maystrenko, E.V. Markizova, E.V. Kogay, E.P. Krasnorutskaya, M.E. Popova, Yu.Yu. Pchelin, R.A. Ryanzhina, D.B. Sidorov, E.B. Shakhnovich, S.M. Alekseev, M.V. Zinkevich, I.O. Belogortsev, V.A. Chubenko, V.M. Moiseenko, N.Kh. Abduloeva, A.A. Lebedinets, L.V. Strakh, L.K. Semenov, M.B. Bolieva, F.Z. Aydaeva: collecting clinical data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

А.А. Румянцев / A.A. Rummyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

М.Ю. Шерemet / M.Yu. Sheremet: <https://orcid.org/0009-0008-4392-0700>

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

М.В. Волконский / M.V. Volkonskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

С.М. Сорока / S.M. Soroka: <https://orcid.org/0009-0001-4758-0757>
Л.В. Степура / L.V. Stepura: <https://orcid.org/0000-0002-1008-6085>
А.А. Акопян / A.A. Akopyan: <https://orcid.org/0000-0002-0893-9034>
Ю.В. Васильева / Yu.V. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0001-6394-1578>
И.А. Луев / I.A. Luev: <https://orcid.org/0000-0002-7694-0862>
Н.Р. Абидова / N.R. Abidova: <https://orcid.org/0009-0006-8989-0004>
Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://orcid.org/0000-0003-2281-7380>
Т.А. Железкова / T.A. Zhelezkova: <https://orcid.org/0000-0001-5049-6559>
Т.А. Макаркина / T.A. Makarkina: <https://orcid.org/0000-0002-1000-4262>
Е.В. Карабина / E.V. Karabina: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>
В.М. Филиппова / V.M. Filippova: <https://orcid.org/0000-0003-1990-175X>
Е.В. Когай / E.V. Kogay: <https://orcid.org/0009-0002-0391-8514>
Р.А. Рянжина / R.A. Ryanzhina: <https://orcid.org/0009-0002-9370-3866>
М.В. Зинькевич / M.V. Zinkevich: <https://orcid.org/0009-0005-9106-955X>
И.О. Белогорцев / I.O. Belogortsev: <https://orcid.org/0009-0005-7328-8222>
В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
В.М. Моисеенко / V.M. Moiseenko: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>
Н.Х. Абдулоева / N.Kh. Abduloeva: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>
Л.В. Страх / L.V. Strakh: <https://orcid.org/0000-0001-5943-1081>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». 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.