

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118>

# Эффективность и безопасность ленватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные продолженного исследования реальной клинической практики в России

А.А. Румянцев<sup>1</sup>, А.Э. Протасова<sup>2-4</sup>, А.А. Гречкина<sup>5</sup>, М.В. Волконский<sup>6</sup>, М.Р. Мухитова<sup>7</sup>, О.Н. Аймамедова<sup>8</sup>, А.Ю. Горяинова<sup>9</sup>, А.А. Акопян<sup>6</sup>, А.А. Гофман<sup>10</sup>, Т.А. Железкова<sup>6</sup>, Р.С. Жихорев<sup>6</sup>, Е.П. Красноруцкая<sup>6</sup>, Н.Р. Абидова<sup>6</sup>, Т.А. Макаркина<sup>6</sup>, В.Г. Сисакян<sup>11</sup>, М.О. Скорина<sup>6</sup>, В.М. Филиппова<sup>6</sup>, А.К. Чебодаев<sup>12</sup>, Н.М. Чернорубашкина<sup>13</sup>, С.П. Медведев<sup>14</sup>, Д.Н. Бубенко<sup>6</sup>, А.С. Антипин<sup>15</sup>, Ю.В. Васильева<sup>6</sup>, Н.С. Голощапова<sup>16</sup>, Б.В. Гончиков<sup>13</sup>, Т.В. Давыдова<sup>17</sup>, Д.В. Ходарева<sup>18</sup>, М.П. Карпович<sup>19</sup>, Т.В. Крашихина<sup>20</sup>, И.Ю. Лоц<sup>11</sup>, Э.М. Магомедова<sup>21</sup>, А.О. Милюкова<sup>22</sup>, С.Т. Назранова<sup>23</sup>, Н.Э. Мусаева<sup>18</sup>, Н.В. Прокудина<sup>24</sup>, П.Р. Рабаданова<sup>21</sup>, Н.Д. Романова<sup>14</sup>, О.В. Романчук<sup>19</sup>, П.А. Сакулин<sup>14</sup>, Р.А. Скотников<sup>25</sup>, А.Б. Суняйкин<sup>22</sup>, А.И. Табакова<sup>26</sup>, Е.А. Талалаева<sup>27</sup>, К.В. Титов<sup>28</sup>, Е.Е. Тоненкова<sup>29</sup>, Ю.А. Трушина<sup>19</sup>, И.С. Усольцева<sup>22</sup>, Х.М. Хабриева<sup>30</sup>, Ф.В. Царахова<sup>31</sup>, Е.Б. Шахнович<sup>32</sup>, А.П. Шишков<sup>27</sup>, А.Н. Летучих<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

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

<sup>4</sup>ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

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

<sup>7</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

<sup>8</sup>ГБУЗ МО «Люберецкий онкологический диспансер»; Россия, 140006 Люберцы, Октябрьский проспект, 338;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

<sup>10</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, ул. Змеиногорский тракт, 110к;

<sup>11</sup>ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 3;

<sup>12</sup>ГБУЗ РХ «Абаканская межрайонная клиническая больница»; Россия, 655017 Абакан, ул. Чертыгашева, 57А;

<sup>13</sup>ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

<sup>14</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

<sup>15</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 44;

<sup>16</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, проспект Октября, 67;

<sup>17</sup>ГБУЗ РХ «Республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, 655009 Абакан, ул. Цукановой, 173;

<sup>18</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 17;

<sup>19</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

<sup>20</sup>Многопрофильный медицинский центр «Клиники Лядова»; Россия, 141407 Химки, ул. Панфилова, 21/2;

<sup>21</sup>ГБУ РД «Республиканский онкологический центр»; Россия, 367008 Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24;

<sup>22</sup>ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

<sup>23</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики; Россия, 360051 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

<sup>24</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области»; Россия, 236016 Калининград, ул. Клиническая, 74;

<sup>25</sup>ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1Б;

<sup>26</sup>ГБУЗ МО «Мытищинская областная клиническая больница»; Россия, 141009 Мытищи, ул. Коминтерна, 24;

<sup>27</sup>ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 3»; 620027, Россия Екатеринбург ул. Братьев Быковых, 16;

<sup>28</sup>ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

<sup>29</sup>ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

<sup>30</sup>ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Ингушетия; Россия, 386101 Назрань, ул. Чеченская, 4;

<sup>31</sup>ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Северная Осетия – Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2;

<sup>32</sup>МБУЗ «Городская больница № 1»; Россия, 141070 Королев, ул. Циолковского, 24

**Контакты:** Алексей Александрович Румянцев [alexeytma@gmail.com](mailto:alexeytma@gmail.com)

**Цель исследования** – оценить в рутинной практике эффективность и безопасность применения леватиниба и пембролизумаба в терапии рака эндометрия (РЭ) с профицитом системы репарации (proficient mismatch repair, pMMR) в России.

**Материалы и методы.** Выполнено многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее данные лечения неоперабельного рецидивирующего и метастатического РЭ 114 пациенток из 37 онкологических центров в России с декабря 2020 г. по ноябрь 2024 г. Включались пациентки с гистологически верифицированным РЭ без признаков микросателлитной нестабильности. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, дополнительно оценены клинические характеристики пациенток, проанализированы частота объективного ответа и профиль токсичности терапии.

**Результаты.** Медиана возраста пациенток составила 66,5 (33–83) года. Наиболее частым гистологическим подтипом опухоли была эндометриодная аденокарцинома (72,8 %); серозная аденокарцинома отмечена в 18,4 % случаев, другие типы опухоли – в 8,8 %. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,15 мес (95 % доверительный интервал 0,4–41,1), частота объективного ответа на терапию – 38,0 %. Медиана общей выживаемости не достигнута при медиане длительности наблюдения 12,23 мес. Во время лечения частота редукции дозы по причине нежелательных явлений составила 50 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия ( $n = 64$ ; 56,1 %), слабость ( $n = 45$ ; 39,5 %) и диарея ( $n = 20$ ; 17,5 %).

**Выводы.** В проведенном исследовании реальной клинической практики в России у больных рецидивирующим и метастатическим РЭ без дефицита системы репарации (pMMR/MSS), получивших терапию леватинибом и пембролизумабом, эффективность терапии оценивается как хорошая при управляемом профиле безопасности.

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

**Для цитирования:** Румянцев А.А., Протасова А.Э., Гречкина А.А. и др. Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные продолженного исследования реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):111–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118>

## Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with endometrial cancer: data from an extended study of routine clinical practice in Russia

A.A. Rumyantsev<sup>1</sup>, A.E. Protasova<sup>2–4</sup>, A.A. Grechkina<sup>5</sup>, M.V. Volkonskiy<sup>6</sup>, M.R. Mukhitova<sup>7</sup>, O.N. Aymamedova<sup>8</sup>, A.Yu. Goryainova<sup>9</sup>, A.A. Akopyan<sup>6</sup>, A.A. Gofman<sup>10</sup>, T.A. Zhelezkova<sup>6</sup>, R.S. Zhikhorev<sup>6</sup>, E.P. Krasnorutskaya<sup>6</sup>, N.R. Abidova<sup>6</sup>, T.A. Makarkina<sup>6</sup>, V.G. Sisakyan<sup>11</sup>, M.O. Skorina<sup>6</sup>, V.M. Filippova<sup>6</sup>, A.K. Chebodaev<sup>12</sup>, N.M. Chernorubashkina<sup>13</sup>, S.P. Medvedev<sup>14</sup>, D.N. Bubenko<sup>6</sup>, A.S. Antipin<sup>15</sup>, Yu.V. Vasilyeva<sup>6</sup>, N.S. Goloschapova<sup>16</sup>, B.V. Gonchikov<sup>13</sup>, T.V. Davydova<sup>17</sup>, D.V. Khodareva<sup>18</sup>, M.P. Karpovich<sup>19</sup>, T.V. Krashihina<sup>20</sup>, I.Yu. Lots<sup>11</sup>, E.M. Magomedova<sup>21</sup>, A.O. Milyukova<sup>22</sup>, S.T. Nazranova<sup>23</sup>, N.E. Musaeva<sup>18</sup>, N.V. Prokudina<sup>24</sup>, P.R. Rabadanova<sup>21</sup>, N.D. Romanova<sup>14</sup>, O.V. Romanchuk<sup>19</sup>, P.A. Sakulin<sup>14</sup>, R.A. Skotnikov<sup>25</sup>, A.B. Sunyaykin<sup>22</sup>, A.I. Tabakova<sup>26</sup>, E.A. Talalaeva<sup>27</sup>, K.V. Titov<sup>28</sup>, E.E. Tonenkova<sup>29</sup>, Yu.A. Trushina<sup>19</sup>, I.S. Usoltseva<sup>22</sup>, Kh.M. Khabrieva<sup>30</sup>, F.V. Tsarakhova<sup>31</sup>, E.B. Shakhnovich<sup>32</sup>, A.P. Shishkov<sup>27</sup>, A.N. Letuchikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>3</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>4</sup>AVA-PETER LLC; Build. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;

<sup>5</sup>Primorsky Regional Oncology Center; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

<sup>6</sup>Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;

<sup>7</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

- <sup>8</sup>Lyubertsy Oncology Dispensary; 338 Oktyabrskiy Prospekt, Lyubertsy 140006, Russia;  
<sup>9</sup>Clinical Oncology Dispensary No. 1; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;  
<sup>10</sup>Altai Regional Oncology Dispensary; 10k Zmeinogorskiy Trakt St., Barnaul 656045, Russia;  
<sup>11</sup>Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;  
<sup>12</sup>Abakan Interregional Clinical Hospital; 57A Chertygasheva St., Abakan 655017, Russia;  
<sup>13</sup>Regional Oncology Center; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;  
<sup>14</sup>National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;  
<sup>15</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;  
<sup>16</sup>Regional Clinical Oncology Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;  
<sup>17</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary; 173 Tsukanova St., Abakan 655009, Russia;  
<sup>18</sup>A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Center; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;  
<sup>19</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow 108814, Russia;  
<sup>20</sup>Multidisciplinary Medical Center "Lyadov Clinics"; 21/2 Panfilova St., Khimki 141407, Russia;  
<sup>21</sup>Republican Oncology Center; 24 Gadzhieva St., Makhachkala 367008, Russia;  
<sup>22</sup>Sakhalin Regional Oncology Dispensary; 3 Gorkogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;  
<sup>23</sup>Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360051, Russia;  
<sup>24</sup>Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russia;  
<sup>25</sup>Tula Regional Clinical Oncologic Dispensary; 16, Yablochkova St., Tula 300053, Russia;  
<sup>26</sup>Mytishchi City Clinical Hospital; 24 Cominterna St., Mytishchi 141009, Russia;  
<sup>27</sup>Central City Hospital No. 3; 16 Brat'yev Bykovykh St., Ekaterinburg 620027, Russia;  
<sup>28</sup>Moscow Regional Clinical Oncologic Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashiha 143900, Russia;  
<sup>29</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;  
<sup>30</sup>Republican Oncological Dispensary of the Republic of Ingushetia; 5 Chechenskaya St., Nazran 386101, Russia;  
<sup>31</sup>Republican Oncology Dispensary; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia;  
<sup>32</sup>City Hospital No. 1; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia

**Contacts:** Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev alexeymma@gmail.com

**Aim.** To assess the efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of mismatch repair-proficient (pMMR) endometrial cancer (EC) in routine clinical practice in Russia.

**Materials and methods.** This multicenter, retrospective, cohort study included 114 patients with recurrent and metastatic EC from 37 cancer centers in Russia treated between December 2020 and November 2024. Patients with histologically verified EC without microsatellite instability were included. The primary endpoint was progression-free survival; the clinical characteristics of the patients were additionally analyzed; the objective response rate and the toxicity profile of therapy were assessed.

**Results.** Median patients' age was 66.5 (33–83) years. The most common histologic tumor subtype was endometrioid adenocarcinoma (72.8 %); serous adenocarcinoma was diagnosed in 18.4 % of cases, other subtypes – in 8.8 %. The median progression-free survival was 8.15 months (95 % confidence interval 0.4–41.1). Objective response rate was 38.0 %. The median overall survival was not achieved with a median follow-up of 12.23 months. During treatment, dose reduction rate due to adverse events was 50 %. The most frequent adverse events were hypertension ( $n = 64$ ; 56.1 %), fatigue ( $n = 45$ ; 39.5 %), and diarrhea ( $n = 20$ ; 17.5 %).

**Conclusion.** In the conducted study of routine clinical practice in Russian patients with recurrent and metastatic EC without mismatch repair system deficiency (pMMR/MSS), lenvatinib plus pembrolizumab showed good efficacy with a manageable safety profile.

**Keywords:** targeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, routine clinical practice

**For citation:** Rumyantsev A.A., Protasova A.E., Grechkina A.A. et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with endometrial cancer: data from an extended study of routine clinical practice in Russia. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):111–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118>

## Введение

Рак эндометрия (РЭ) – 6-й по заболеваемости вид рака среди женщин в мире [1], но его актуальность в России выше: так, число новых случаев РЭ составило 29 тыс. в 2023 г., таким образом, РЭ занимает 3-е место по заболеваемости [2]. Лечение рецидивирующего, распространенного или метастатического РЭ ставит

своей целью увеличение продолжительности жизни пациенток, и одним из способов повышения качества терапии является ее индивидуализация в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, молекулярного подтипа опухоли, выраженности симптомов заболевания и тяжести сопутствующих болезней, функционального статуса и предпочтений пациентки.

Системная терапия рака, например меланомы, значительно изменилась за последние несколько лет с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек [3]. Исследования напрямую связывают улучшение результатов лечения таких пациентов с использованием ингибиторов контрольных точек [4]. Согласно данным регистра SEER, в отличие от других распространенных раков (рака легкого, колоректального рака, меланомы), 5-летняя относительная выживаемость при хроническом миелоидном лейкозе увеличилась с 22 % в середине 1970-х годов до 70 % у тех, кому диагноз был установлен в период с 2012 по 2018 г., а у большинства пациентов, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназы, продолжительность жизни близка к нормальной [5]. В последние 2 года также была продемонстрирована важная роль иммунной и иммунотаргетной терапии в лечении РЭ, а именно пембролизумаба для лечения РЭ с дефицитом системы репарации (deficient mismatch repair, dMMR) и комбинации левлатиниба и пембролизумаба для лечения наиболее распространенного РЭ с профицитом системы репарации (proficient mismatch repair, pMMR) [6]. Пембролизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору программируемой клеточной смерти 1 (PD-1). Для лечения РЭ с pMMR монотерапия пембролизумабом показала эффективность, ограниченную частотой объективного ответа (ЧОО) 13 % [7]. Левлатиниб – это ингибитор тирозинкиназы, который подавляет активность рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста и других проангиогенных и онкогенных тирозинкиназозависимых рецепторов. Исследование KEYNOTE-146, результаты которого легли в основу решения о регистрации комбинации левлатиниба и пембролизумаба для лечения РЭ в России, продемонстрировало обнадеживающие результаты, в первую очередь у всех пациенток, имевших опухоль с pMMR, но отметило сложности с переносимостью такой комбинированной терапии: 66,9 % пациенток испытали связанную с лечением токсичность III степени и выше по критериям STCAE [8].

Исследование III фазы 309/KEYNOTE-775, опубликованное в феврале 2022 г., было проспективным рандомизированным сравнением эффективности и безопасности терапии комбинацией левлатиниба и пембролизумаба и химиотерапии (доксорубицина или паклитаксела) у пациенток, которые ранее получали химиотерапию на основе препаратов платины. Изучаемая комбинация продемонстрировала достоверное повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости пациенток. Профиль безопасности коррелировал с таковым в других исследованиях этого комбинаторного режима. Почти все пациентки в группах лечения имели нежелательные явления (НЯ), а НЯ, достигшие III степени тяжести

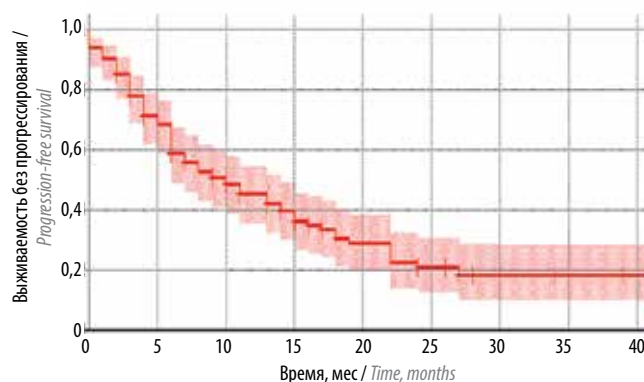


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в популяции

Fig. 1. Progression-free survival in the population

и выше, отмечались у 88,9 % пациенток, получавших пембролизумаб и левлатиниб [9].

В проведенное многоцентровое ретроспективное когортное исследование результатов лечения рецидивирующего и метастатического РЭ было включено 100 пациенток с гистологически верифицированным РЭ с pMMR, получивших 1 курс терапии пембролизумабом/левлатинибом и более, из 37 онкологических центров в России за период с мая 2020 г. по апрель 2023 г. Медиана ВБП составила 7,75 мес, частичный ответ на терапию отмечен у 24 % пациенток. Во время лечения частота редукции дозы по причине НЯ составила 44 %. Наиболее частыми НЯ были слабость (у 26 (26 %) пациенток), артериальная гипертензия (у 20 (20 %) пациенток) и гипотиреоз (у 14 (14 %) пациенток). При этом, несмотря на наибольший количественный охват пациенток, период наблюдения оставался коротким [10].

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности комбинации пембролизумаба и левлатиниба в реальной клинической практике с целью получения данных длительного наблюдения в реальной практике лечения пациенток в России.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены пациентки с распространенным и рецидивирующим РЭ из 37 онкологических центров, получившие 1 линию системной химиотерапии с включением препаратов платины и более, не подлежащие хирургическому и лучевому лечению, прошедшие не менее 2 курсов терапии левлатинибом и пембролизумабом, имевшие данные не менее 2 визуализирующих методов исследования и описание НЯ во время терапии левлатинибом и пембролизумабом, оцененных по шкале STCAE 5.0.

Включение пациенток в исследование проводилось в период с декабря 2020 г. по ноябрь 2024 г. Включались пациентки с морфологической верификацией диагноза, определенным морфологическим подтипом опухоли и pMMR/микросателлитно-стабильным (MSS) статусом.



Начальные рекомендованные дозы: 200 мг пембролизумаба внутривенно 1 раз в 3 нед и 20 мг ленватиниба внутрь 1 раз в день. Лечение ленватинибом и пембролизумабом продолжалось до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Оценка объективного ответа проводилась с использованием критериев RECIST 1.1 и в соответствии с оценкой лечащего врача, по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, которая определялась как временной интервал между началом терапии ленватинибом и пембролизумабом до зарегистрированного прогрессирования заболевания или смерти пациентки по любой причине. ЧОО определялась как доля пациенток с зарегистрированным полным и частичным ответом, частота клинической эффективности – как доля пациенток с полным ответом, частичным ответом и стабилизацией заболевания.

Анализ клинических характеристик проведен методами описательной статистики, анализ выживаемости – методом Каплана–Мейера. Оценка профиля безопасности терапии осуществлялась методами описательной статистики в соответствии с критериями CTCAE 5.0. Ретроспективный характер исследования не предполагал предварительного расчета статистической гипотезы.

## Результаты

В анализ были включены 114 пациенток с рецидивирующим или распространенным РЭ, медиана возраста больных составила 66,5 (33–83) года. Основные клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1. Медиана числа предшествующих линий химиотерапии составила 2 (1–5). Наиболее распространенным гистологическим подтипом опухоли была эндометриоидная карцинома.

Адъювантную системную терапию получили 63 (55,3 %) пациентки.

Все пациентки получили предшествующую системную терапию, при этом наиболее часто используемым режимом была комбинация карбоплатина и паклитаксела ( $n = 112$ ; 98,2 %).

Медиана длительности наблюдения при текущем срезе данных составила 12,23 (0,77–44,8) мес. При лечении РЭ медиана ВБП (рис. 1) составила 8,15 (0,4–41,1) мес. ЧОО на терапию ленватинибом и пембролизумабом представлена в табл. 2. Из 114 пациенток у 6 (5,3 %) к моменту окончания сбора данных результаты объективной рентгенологической оценки не были получены, поэтому из анализа объективных ответов они были исключены. У 7 (6,5 %) пациенток зарегистрирован полный ответ, у 34 (31,5 %) – частичный ответ, у 57 (52,8 %) – стабилизация заболевания,

и только у 10 (9,3 %) пациенток отмечено прогрессирование заболевания как наилучший ответ на терапию. ЧОО составила 38,0 %, частота контроля заболевания – 89 %. Медиана общей выживаемости не была достигнута, минимальная продолжительность жизни составила 0,8 мес, максимальная – 44,8 мес, на момент окончания исследования 62 пациентки из 114 были живы. Данные о длительности лечения ленватинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии приведены в табл. 3.

Медиана числа циклов терапии ленватинибом и пембролизумабом – 11,07 (1,57–58,8). При лечении все пациентки (100 %) получили стартовую дозу ленватиниба 20 мг, минимальная зарегистрированная доза

Таблица 1. Характеристика пациенток, вошедших в анализ ( $n = 114$ )  
Table 1. Characteristics of the patients included in analyses ( $n = 114$ )

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст (медиана), лет Age (median), years	66,5 (33–83)
Стадии инициальные, $n$ (%): Initial stages, $n$ (%):	
I	44 (38,6)
II	13 (11,4)
III	31 (27,2)
IV	26 (22,8)
Гистологический тип рака, $n$ (%): Histological type of cancer, $n$ (%):	
эндометриоидный endometrioid	83 (72,8)
серозный serous	21 (18,4)
светлоклеточный clear cell	6 (5,3)
плоскоклеточный squamous cell	1 (0,9)
перстневидно-клеточный signet ring cell	1 (0,9)
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	1 (0,9)
неизвестен/не уточнен unknown/missing	1 (0,9)
Оперативное лечение, $n$ (%) Surgical treatment, $n$ (%)	98 (86,0)
Адъювантная лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия ± брахитерапия), $n$ (%) Adjuvant radiotherapy (external-beam radiotherapy ± brachytherapy), $n$ (%)	63 (55,3)
Предшествующая системная терапия препаратами платины, $n$ (%) Prior platinum-based systematic therapy, $n$ (%)	112 (98,2)
Число предшествующих линий химиотерапии (медиана) Number of prior chemotherapy lines (median)	2 (1–5)

**Таблица 2.** Эффективность терапии ленватинибом и пембролизумабом ( $n = 114$ )Table 2. Lenvatinib plus pembrolizumab efficacy ( $n = 114$ )

Объективный ответ Objective response	Число пациенток, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
Полный ответ Complete response	7 (6,1)
Частичный ответ Partial response	34 (29,8)
Стабилизация заболевания Stable disease	57 (50,0)
Прогрессирование заболевания Disease progression	10 (8,8)
Нет оценки Not assessed	6 (5,3)

**Таблица 3.** Длительность лечения ленватинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии

Table 3. Lenvatinib plus pembrolizumab treatment duration by treatment line

Количество режимов предшествующей терапии Number of prior treatment lines	Медиана длительности терапии, мес Median treatment duration, months	Число пациенток, $n$ Number of patients, $n$
1	7,43	50
2	7,07	35
3	6,95	14
4	6,78	9
5	6,45	6

ленватиниба на конец терапии составила 4 мг. Доза ленватиниба была снижена после коррекции сопутствующей терапии при выявлении НЯ у 57 (50 %) пациенток, при этом 1 шаг редукции дозы до 14 мг имел место у 43 (37,7 %) пациенток, 2 шага редукции дозы до 10 мг – у 12 (10,5 %) пациенток, 3 шага редукции дозы до 8 мг – у 2 (1,8 %) пациенток, 4 шага редукции дозы до 4 мг – у 2 (1,8 %) пациенток. Все эпизоды прерывания приема и редукции дозы ленватиниба были связаны с необходимостью коррекции НЯ. Средняя доза ленватиниба составила 16,2 (4–20) мг. НЯ любой степени были отмечены у 100 (87,7 %) пациенток. Детальная информация о НЯ, выявленных при терапии ленватинибом и пембролизумабом, представлена в табл. 4. Наиболее частыми НЯ были артериальная гипертензия (отмечена у 64 (56,1 %) пациенток), слабость (у 45 (39,5 %) пациенток) и диарея (у 20 (17,5 %) пациенток). К другим НЯ относятся дисфония, трофическая язва, острое поражение почек, гипербилирубинемия,

анемия, гепатотоксичность, гипергликемия, гипербилирубинемия, тромбоэмболия легочной артерии; эти НЯ были отмечены в единичных случаях.

**Таблица 4.** Нежелательные явления, отмеченные при лечении ленватинибом и пембролизумабом ( $n = 114$ )Table 4. Adverse events during lenvatinib plus pembrolizumab treatment ( $n = 114$ )

Нежелательное явление Adverse event	Число пациенток, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
Артериальная гипертензия Hypertension	64 (56,1)
Слабость Fatigue	45 (39,5)
Диарея Diarrhea	20 (17,5)
Снижение аппетита Decreased appetite	18 (15,8)
Ладонно-подошвенный синдром Palmar-plantar syndrome	12 (10,5)
Тошнота Nausea	11 (9,6)
Гипотиреоз Hypothyroidism	9 (7,9)
Стоматит Stomatitis	9 (7,9)
Боль и артралгия Pain and arthralgia	5 (4,4)
Изменение голоса Voice change	4 (3,5)

## Обсуждение

В данном наблюдательном исследовании мы представили анализ опыта лечения ленватинибом и пембролизумабом неоперабельного рецидивирующего и метастатического рММР/МСС РЭ в рутинной практике в России. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала эффективность с приемлемым профилем токсичности. НЯ регистрировались у 87,7 % пациенток, у 50 % пациенток выполнялась редукция дозы ленватиниба. Тем не менее токсичность расценивается как управляемая. На ноябрь 2024 г. исследование является анализом наиболее длительного наблюдения опыта лечения РЭ ленватинибом и пембролизумабом. Из-за неравномерного набора пациенток по причине постепенного увеличения доступности терапии ленватинибом и пембролизумабом 47 % пациенток были включены в 2023 г. и неполном 2024 г., поэтому большая часть пациенток остается жива и медиана общей выживаемости не достигнута.

В исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 эффективность и безопасность терапии ленватинибом

и пембролизумабом сравнивались с таковыми химиотерапии по выбору врача (доксорубин и паклитаксел). ЧОО в MSS/pMMR-популяции составила 30,3 %, медиана ВБП – 6,6 мес [9]. В другом исследовании в рутинной практике ЧОО составила также 30,3 %, а медиана ВБП – 4,6 мес [10]. В ранее выполненном в России исследовании рутинной практики медиана ВБП составила 7,75 мес [11], и разница между медианами ВБП в предыдущем исследовании и нашем составила 0,4 мес, что свидетельствует о сопоставимости данных по ВБП. ЧОО в проведенном нами исследовании оказалась сопоставимой с таковой в исследовании 309 (38,0 % против 32,4 %) [12], что косвенно может свидетельствовать о продолжающемся уменьшении очагов при увеличении продолжительности терапии, что отмечалось ранее при наблюдении пациенток более 3 лет в исследовании 111 [13].

Исследование имеет ограничения, характерные для наблюдательных исследований рутинной практики: в первую очередь это ретроспективный дизайн и расхождения в группах при отборе. Кроме того, сбор данных в 37 центрах, отличающихся практикой рентгенологической оценки и управления НЯ, небольшая выборка, относительно короткий период наблюдения также требуют проведения проспективных исследований для подтверждения предварительных выводов.

Сложность в рутинной оценке в условиях амбулаторного онкологического приема данных о НЯ и изучения качества жизни пациенток остается до сих пор труднорешаемой задачей. Тем не менее ценностью исследования остается факт наибольшего охвата самых населенных регионов России с учетом наибольшей длительности наблюдения с целью оценки эффективности и безопасности терапии леватинибом и пембролизумабом в условиях этнически гетерогенной российской популяции вне рамок особенностей клинической практики.

### Выводы

Несмотря на меняющуюся терапию РЭ, достоверно увеличивающих продолжительность жизни опций лечения у больных РЭ с pMMR/MSS в России нет. Поэтому комбинация леватиниба и пембролизумаба остается предпочтительной опцией терапии пациенток с распространенным и метастатическим РЭ, не подлежащих хирургическому и лучевому лечению, при наличии pMMR (отсутствии микросателлитной нестабильности) в опухоли. Необходимы дальнейшие исследования с длительным периодом наблюдения, позволяющие оценить ключевой показатель эффективности терапии – увеличение продолжительности жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. 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. (In Russ.). Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gercena – filial FGBU "Natsionalnyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. (In Russ.).
3. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/nejmoa1504030
4. Carreau N., Pavlick A. Revolutionizing treatment of advanced melanoma with immunotherapy. *Surg Oncol* 2022;42:101180. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.01.002
5. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023. DOI: 10.3322/caac.21763
6. El-Ghazzi N., Durando X., Giro A., Herrmann T. Targeted treatment of advanced endometrial cancer: Focus on pembrolizumab. *Onco Targets Ther* 2023;16:359–69. DOI: 10.2147/OTTS368050
7. 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
8. 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
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. 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
11. Румянцев А.А., Протасова А.Э., Шеремет М.Ю. и др. Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023;19(4):104–13. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113
12. Romyantsev A.A., Protasova A.E., Sheremet M.Yu. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2023;19(4):104–13. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113
13. Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: Updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023;41(16):2904–10. DOI: 10.1200/JCO.22.02152

13. Soldan K., Johns C., Taylor M.H. et al. Characterization and management of adverse reactions in patients with endometrial carcinoma receiving lenvatinib plus pembrolizumab

(Study 111/KEYNOTE-146): Nurse roles in patient education and adverse-reaction management. 11th Annual Navigation & Survivorship Conference, November 4–8, 2020.

#### Вклад авторов

А.А. Румянцев: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи;

А.Н. Летучих: анализ данных, написание статьи;

А.Э. Протасова, А.А. Гречкина, М.В. Волконский, М.Р. Мухитова, О.Н. Аймамедова, А.Ю. Горяинова, А.А. Акопян, А.А. Гофман, Т.А. Железкова, Р.С. Жихорев, Е.П. Краснорущкая, Н.Р. Абидова, Т.А. Макаркина, В.Г. Сисакян, М.О. Скорина, В.М. Филиппова, А.К. Чебодаев, Н.М. Чернорубашкина, С.П. Медведев, Д.Н. Бубенко, А.С. Антипин, Ю.В. Васильева, Н.С. Голощапова, Б.В. Гончиков, Т.В. Давыдова, Д.В. Ходарева, М.П. Карпович, Т.В. Крашихина, И.Ю. Лоц, Э.М. Магомедова, А.О. Милюкова, С.Т. Назранова, Н.Э. Музаева, Н.В. Прокудина, П.Р. Рабаданова, Н.Д. Романова, О.В. Романчук, П.А. Сакулин, Р.А. Скотников, А.Б. Суняйкин, А.И. Табакова, Е.А. Талалаева, К.В. Титов, Е.Е. Тоненкова, Ю.А. Трушина, И.С. Усольцева, Х.М. Хабриева, Ф.В. Царахова, Е.Б. Шахнович, А.П. Шишков: сбор клинических данных для анализа.

#### Authors' contributions

A.A. Rumyantsev: developing the study design, collecting and analyzing the data, writing the article;

A.N. Letuchikh: analyzing the data, writing the article;

A.E. Protasova, A.A. Grechkina, M.V. Volkonskiy, M.R. Mukhitova, O.N. Aymamedova, A.Yu. Goryainova, A.A. Akopyan, A.A. Gofman, T.A. Zhelezkova, R.S. Zhikhorev, E.P. Krasnorutskaya, N.R. Abidova, T.A. Makarkina, V.G. Sisakyan, M.O. Skorina, V.M. Filippova, A.K. Chebodaev, N.M. Chernorubashkina, S.P. Medvedev, D.N. Bubenko, A.S. Antipin, Yu.V. Vasilyeva, N.S. Goloschopova, B.V. Gonchikov, T.V. Davydova, D.V. Khodareva, M.P. Karpovich, T.V. Krashikhina, I.Yu. Lots, E.M. Magomedova, A.O. Milyukova, S.T. Nazranova, N.E. Musaeva, N.V. Prokudina, P.R. Rabadanova, N.D. Romanova, O.V. Romanchuk, P.A. Sakulin, R.A. Skotnikov, A.B. Sunyaikin, A.I. Tabakova, E.A. Talalaeva, K.V. Titov, E.E. Tonenkov, Yu.A. Trushina, I.S. Usoltseva, Kh.M. Khabrieva, F.V. Tsarakhova, E.B. Shakhnovich, A.P. Shishkov: collecting clinical data for the analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>

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

А.А. Акопян / A.A. Akopyan: <https://doi.org/0000-0002-0893-9034>

Т.А. Железкова / T.A. Zhelezkova: <https://doi.org/0000-0001-5049-6559>

Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://doi.org/0000-0003-2281-7380>

Н.Р. Абидова / N.R. Abidova: <https://doi.org/0009-0006-8989-0004>

Т.А. Макаркина / T.A. Makarkina: <https://doi.org/0000-0002-1000-4262>

В.М. Филиппова / V.M. Filippova: <https://doi.org/0000-0003-1990-175X>

А.С. Антипин / A.S. Antipin: <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>

Ю.В. Васильева / Yu.V. Vasilyeva: <https://doi.org/0000-0001-6394-1578>

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

А.Н. Летучих / A.N. Letuchikh: <https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

**Финансирование.** Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

**Funding.** The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 10.12.2024. Принята к публикации: 18.12.2024. Опубликовано онлайн: 23.12.2024.

Article submitted: 10.12.2024. Accepted for publication: 18.12.2024. Published online: 23.12.2024.