

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-123-131>

Результаты лечения пациенток с рецидивирующим, распространенным или метастатическим раком эндометрия, получавших леватиниб в комбинации с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики*

A. Pawsey¹, P. Mahalingam², N. Senthivel³, A. Ramessur⁴, E. Turnbull⁵, S. Usman⁶, R. Browne¹, A. Patel¹, A. Stewart⁷, L. Tookman⁸, N. Counsell⁹, R. Miller¹, S. Nicum¹, G. Eminowicz¹

¹Отделение онкологии University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Великобритания;

²Отделение онкологии Imperial College Healthcare NHS Trust, Великобритания;

³Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust, St. Luke's Cancer Centre, Великобритания;

⁴Отделение онкологии Guy's and St. Thomas' Hospitals NHS Trust, Великобритания;

⁵Отделение онкологии Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, Великобритания;

⁶Отделение онкологии Colchester Hospital University NHS Foundation Trust, Великобритания;

⁷Отделение онкологии Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust, Великобритания;

⁸Отделение онкологии Imperial College Healthcare NHS Trust London, Великобритания;

⁹University College London, Cancer Trials Centre London, Великобритания

Контакты: Alexander Pawsey alexpawsey@doctors.org.uk

Введение. Согласно результатам исследования KEYNOTE-775, больные раком эндометрия, у которых заболевание прогрессировало после получения химиотерапии первой линии, демонстрируют хорошие показатели выживаемости при применении комбинации пембролизумаба и леватиниба (pem/len) по сравнению со стандартной терапией. Это было показано в группе больных с хорошим функциональным статусом, куда не включались пациентки с карциносаркомой. В исследовании KEYNOTE-775 применение pem/len было ассоциировано со значительной токсичностью, которая оказывала серьезное влияние на состояние пациенток и зачастую требовала снижения дозы и отмены лечения.

Цель исследования – оценка переносимости, токсичности и исходов лечения при использовании комбинации pem/len у пациенток с рецидивирующим, распространенным или метастатическим раком эндометрия в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Набор пациенток был организован в нескольких центрах в Великобритании, где больные распространенным раком эндометрия получали комбинацию pem/len в рамках программы Compassionate Access Programme (CAP). Ретроспективно были проанализированы данные пациенток, проходивших лечение в период с мая 2022 г. по июнь 2023 г. Клинико-демографические данные пациенток, информация об их лечении, токсических реакциях и исходах лечения была взята из их медицинских карт. Токсичность и переносимость терапии сравнивалась в подгруппах лиц старше и младше 70 лет.

Результаты. Семь центров предоставили данные 70 пациенток. Медиана возраста пациенток составила 68,5 (45–85) года; 77,1 % участников имели функциональный статус 0–1, а 22,9 % – статус 2. Среди гистологических подтипов опухолей выявлялись серозные (34,3 %), эндометриодные (32,9 %), карциносаркомы (14,3 %), светлоклеточные (7,1 %), смешанные (2,9 %) и другие (8,6 %) опухоли. Нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались у 85,7 % пациенток, а нежелательные явления III степени тяжести и выше – у 55,7 %. В подгруппе пациенток старше 70 лет

*Публикуется на русском языке в сокращении с разрешения авторов. Оригинал: Pawsey A., Mahalingam P., Senthivel N. et al. Real world outcomes in patients with recurrent, advanced, or metastatic endometrial cancer treated with lenvatinib plus pembrolizumab. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2025;37:103656. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.10.008>.

($n = 30$) частота нежелательных явлений III степени тяжести и выше составила 60,0 %. Снижение дозы левватиниба потребовалось 64,3 % пациенток, а временная отмена из-за токсичности – 45,7 %. Показатели 6-месячной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости достигали 54,0 % (95 % доверительный интервал 39,0–66,8) и 70,1 % (95 % доверительный интервал 56,5–80,1) соответственно.

Выводы. Данное наблюдательное исследование применения комбинации *rem/len* в реальной клинической практике продемонстрировало, что уровни переносимости, токсичности и исходы лечения были сопоставимы с таковыми, зафиксированными в предыдущих исследованиях. Наше исследование включало пациенток с более низким функциональным статусом, а также более широкий спектр различных гистологических подтипов опухолей, включая карциносаркому.

Ключевые слова: рак эндометрия, левватиниб, пембролизумаб, переносимость, токсичность

Для цитирования: Pawsey A., Mahalingam P., Senthivel N. и др. Результаты лечения пациенток с рецидивирующим, распространенным или метастатическим раком эндометрия, получавших левватиниб в комбинации с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):123–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-123-131>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает 6-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин во всем мире [1] и 4-е по распространенности в Великобритании, где ежегодно регистрируется около 9 700 новых случаев [2]. Ведение пациенток с распространенными и метастатическими формами РЭ, а также с рецидивами, как правило, сводится к паллиативному лечению с применением индивидуального подхода в зависимости от стадии заболевания, типа опухоли, клинических симптомов, наличия сопутствующих заболеваний, функционального статуса по шкале ECOG и предпочтений пациентки. Хорошо известно о неравномерности распределения наиболее агрессивных форм РЭ среди представителей разных рас, что, в частности, подтверждается большей частотой неблагоприятных исходов у чернокожих пациенток [3].

Пембролизумаб является гуманизированным моноклональным антителом [4], которое связывается с рецептором программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1), тем самым блокируя его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Было показано, что монотерапия пембролизумабом оказывала противоопухолевый эффект у пациенток с PD-L1-положительным РЭ, обеспечив достижение объективного ответа в 13 % случаев [5]. Левватиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназ, который подавляет активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, а также других проонкогенных и онкогенных рецепторов, связанных с тирозинкиназным путем [6]. В исследовании KEYNOTE-146 проводилось изучение эффективности комбинации пембролизумаба и левватиниба (*rem/len*) у пациенток с РЭ [7]. Лечение в данном исследовании начинали с 200 мг пембролизумаба внутривенно 3 раза в неделю и 20 мг левватиниба перорально ежедневно. Снижение дозы пембролизумаба не предусматривалось, но допускалась поэтапное снижение дозы левватиниба до 14, 10 и 8 мг в зависимости от тяжести нежелательных явлений

(НЯ), развившихся на фоне лечения. Если состояние пациентки при таком режиме терапии можно было рассматривать как стабильное, схему лечения меняли на следующую: 400 мг пембролизумаба внутривенно 6 раз в неделю с продолжением ежедневного приема левватиниба. Исследование KEYNOTE-146 продемонстрировало положительные результаты у всех пациенток, независимо от наличия дефектов в системе репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR), однако переносимость лечения оказалась значительной проблемой, поскольку у 66,9 % участниц были зафиксированы НЯ III–IV степени тяжести согласно шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

В другом рандомизированном клиническом испытании III фазы KEYNOTE-775 (KN-775) [8], результаты которого были опубликованы в 2022 г., сравнивали эффективность комбинации *rem/len* и химиотерапии у пациенток с РЭ, которые ранее получали как минимум 1 курс лечения препаратами на основе платины. Пациентки с карциносаркомой были исключены из данного исследования. В качестве первичных конечных точек были выбраны выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) и общая выживаемость (ОВ), а вторичными конечными точками – безопасность и переносимость терапии. Конечные точки оценивались у пациенток без дефекта в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient MMR, pMMR), а также среди всех пациенток.

Высокая частота НЯ фиксировалась и в других исследованиях, где оценивалась комбинация *rem/len*, в том числе и в исследовании KN-775. Практически у всех пациенток экспериментальной группы (>99 %) наблюдались НЯ, а у 88,9 % участниц, получавших *rem/len*, развились НЯ III степени тяжести и выше. Наиболее распространенным НЯ при применении *rem/len* была артериальная гипертензия (любой степени тяжести – 64,0 %, III степени тяжести – 37,9 %), связанная с левватинибом.

Цель исследования — оценка переносимости комбинации rem/len у пациенток с распространенным, рецидивирующим или метастатическим рММР РЭ в условиях реальной клинической практики в Великобритании.

Материалы и методы

Мы провели многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование, чтобы оценить результаты лечения пациенток с распространенным, рецидивирующим или метастатическим РЭ, получавших rem/len в течение ограниченного периода времени в рамках программы CAP в Великобритании. Центры, принявшие участие в программе CAP, были изначально проинформированы об этом проекте фармацевтической компанией, управляющей данной программой (Merck & Co., Inc., США). Центры, желающие участвовать в исследовании, связывались с исследовательской группой, после чего им высылали формы для сбора данных.

Сбор данных. В каждом центре было запрошено разрешение на обмен данными и их анализ у Caldicott Guardian, а все данные были обезличены. Данные собирали ретроспективно из электронного регистра в каждом отдельном участвующем центре для пациенток, проходивших лечение до 30 июня 2023 г. Интересующие нас демографические характеристики включали возраст, индекс массы тела, этническую принадлежность и данные о функциональном статусе по шкале ECOG. Среди запрашиваемых клинико-лабораторных характеристик были гистологический подтип опухоли и стадия заболевания на момент установления диагноза. Также собирали информацию о предыдущих и последующих курсах лечения с их сроками и дате начала лечения комбинацией rem/len. Запрашиваемые данные о результатах лечения включали дату и причину его прекращения, дату снижения дозы и дату последнего обследования (или смерти) пациентки. Для каждого цикла лечения документировали токсичность (НЯ) по шкале CTCAE v. 5.0.

Оценка конечных точек. Основная цель исследования заключалась в изучении переносимости комбинации rem/len пациентками с распространенным РЭ в рамках программы CAP, следовательно, уровень токсичности рассматривался в качестве первичной конечной точки. Оценка вторичных конечных точек была направлена на то, чтобы установить, как удавалось справляться с НЯ, включая темпы снижения дозы и временную отмену лечения. Участвующие центры регистрировали все показатели токсичности и переносимости для каждого цикла лечения для каждой пациентки. Возможно было зафиксировать любое НЯ, которое фиксировалось в исследовании KN-775 с частотой не менее 25 %, а также дополнительно задокументировать и другие НЯ, которых не было в основном списке.

Данные по выживаемости анализировались в качестве вторичной конечной точки. Также к вторичным конечным точкам были отнесены длительность лечения (с цензурированием данных тех, кто все еще находился на лечении на момент последнего запроса), ВБП и ОВ (с цензурированием данных тех, кто был жив на момент последнего запроса) с момента начала терапии комбинацией rem/len. Кроме того, в рамках предварительного анализа мы сравнили данные о безопасности и переносимости лечения у лиц старше и моложе 70 лет, а также о сроках наступления анализируемых событий в подгруппе карциносаркомы.

Описательный статистический анализ проводился с использованием программы Microsoft Excel v.2308, анализ времени до наступления конечных точек — IBM SPSS Statistics для Windows v.28 (IBM Corp., США) и Graphpad Prism v.6 (GraphPad Software, США). 95 % доверительные интервалы (ДИ) представлены для информации; все результаты имеют дескриптивный характер.

Результаты

Семь центров из Великобритании предоставили данные в общей сложности 70 пациенток. Медиана возраста пациенток на момент начала лечения комбинацией rem/len составляла 68,5 (45–85) года; при этом у 77,1 % функциональный статус по шкале ECOG был 0–1, а у 22,9 % — 2. Тридцать (42,9 %) пациенток было старше 70 лет. Средний индекс массы тела составил 27,8 (24,5–45,7) кг/м². Данные об этнической принадлежности, представленные клиницистами, показали, что 68,6 % пациенток были белыми, 17,1 % — чернокожими и 12,9 % — азиатками. Данные о гистологических подтипах опухолей и другие клинические сведения приведены в табл. 1.

Нежелательные явления любой степени тяжести были зафиксированы у 60 (85,7 %) пациенток. Из всех НЯ наиболее распространенным была повышенная утомляемость (68,6 %), за которой следовали артериальная гипертензия (55,7 %) и гипотиреоз (42,9 %).

Нежелательные явления III степени тяжести и выше были зафиксированы у 39 (55,7 %) пациенток. Среди НЯ чаще всего отмечалась артериальная гипертензия (28,6 %), за которой следовали протеинурия (10,0 %) и повышенная утомляемость (8,6 %). Наиболее распространенным НЯ, который отсутствовал в основном списке НЯ по результатам KN-775, был мукозит (любой степени тяжести), наблюдавшийся у 13 (18,6 %) пациенток. Был зафиксирован 1 эпизод НЯ V степени тяжести (пневмонит). В табл. 2 приведены основные данные о НЯ.

Среди пациенток в возрасте 70 лет и старше НЯ III степени тяжести и выше наблюдались в 60,0 % случаев, при этом НЯ любой степени тяжести фиксировались

Таблица 1. Краткие сведения о демографических характеристиках пациенток, типах опухолей и истории лечения

Показатель	Значение
Возраст: медиана (диапазон), лет старше 70 лет, <i>n</i> (%)	68,5 (45–85) 30 (42,9)
Функциональный статус по ECOG, <i>n</i> (%): 0–1 2	54 (77,1) 16 (22,9)
Гистологический подтип опухоли, <i>n</i> (%): серозная эндометриоидная карциносаркома светлоклеточная смешанная другое	24 (34,3) 23 (32,9) 10 (14,3) 5 (7,1) 2 (2,9) 6 (8,6)
Этническая принадлежность, <i>n</i> (%): белые (любые) чернокожие (любые) азиаты (любые) другая	48 (68,6) 12 (17,1) 9 (12,9) 1 (1,4)
Индекс массы тела, медиана (диапазон), кг/м ²	27,8 (24,5–45,7)
Стадия по FIGO (2009) на момент установления диагноза, <i>n</i> (%): 1A 1B 2 3A 3B 3C1 3C2 4A 4B	8 (11,4) 6 (8,6) 2 (2,9) 3 (4,3) 5 (7,1) 12 (17,1) 4 (5,7) 5 (7,1) 25 (35,7)
Число линий паллиативного лечения в прошлом, <i>n</i> (%): 0 1 2 3+	26 (37,1) 33 (47,1) 5 (7,1) 6 (8,6)

у 86,7 % пациенток. Среди участниц с функциональным статусом ECOG 2 НЯ любой степени тяжести развились в 75 % случаев, а НЯ III степени тяжести и выше — в 37,5 % случаев.

Частота 3 наиболее распространенных НЯ (из списка KN-775) по циклам лечения представлена на рис. 1.

Сорока пяти (64,3 %) пациенткам потребовалось снижение дозы леватиноба (71,9 % из них были в возрасте 70 лет и старше), а о временной отмене лечения, связанной с развитием НЯ, сообщалось у 32 (45,7 %) пациенток (40,6 % из них были в возрасте 70 лет и старше). Из этих 45 пациенток, нуждавшихся в снижении дозы леватиноба, у 26 (57,8 %) первое снижение дозы было проведено в течение первых 3 циклов лечения, а модальная конечная доза составила 10 (8–14) мг.

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных явлений любой и ≥III степени тяжести среди пациенток, получавших леватиноб в комбинации с пембролизумабом. Приведены показатели частоты (в порядке убывания) тех нежелательных явлений, о которых чаще всего сообщалось в исследовании KN-775

Нежелательное явление	Число случаев, <i>n</i> (%)
Нежелательное явление любой степени тяжести:	60 (85,7)
артериальная гипертензия	39 (55,7)
гипотиреоз	30 (42,9)
диарея	20 (28,6)
тошнота	7 (10,0)
снижение аппетита	22 (31,4)
рвота	4 (5,7)
снижение массы тела	14 (20,0)
повышенная утомляемость	48 (68,6)
артралгия	11 (15,7)
протеинурия	24 (34,3)
анемия	1 (1,4)
запор	7 (10,0)
инфекция мочевыводящих путей	4 (5,7)
нейтропения	2 (2,9)
алопеция	0
Нежелательное явление III степени тяжести и выше:	39 (55,7)
артериальная гипертензия	20 (28,6)
гипотиреоз	2 (2,9)
диарея	4 (5,7)
тошнота	1 (1,4)
снижение аппетита	1 (1,4)
рвота	2 (2,9)
снижение массы тела	0
повышенная утомляемость	6 (8,6)
артралгия	2 (2,9)
протеинурия	7 (10,0)
анемия	0
запор	0
инфекция мочевыводящих путей	2 (2,9)
нейтропения	1 (1,4)
алопеция	0

Медиана длительности наблюдения за пациентками в нашем исследовании составила 8,0 мес; на рис. 2 представлены показатели времени до события для различных переменных. Медиана длительности лечения у всех пациенток была 4,9 мес (95 % ДИ 3,6–7,4), а к 6 мес 40,5 % продолжали лечение (95 % ДИ 28,0–52,7). Медиана ВБП достигала 9,0 мес (95 % ДИ 4,9–12,1), а 6-месячная ВБП — 54,0 % (95 % ДИ 39,0–66,8). Показатель 6-месячной ОВ составил 70,1 % (95 % ДИ 56,5–80,1); медиана ОВ не оценивалась вследствие короткого периода отслеживания. Одиннадцать (15,7 %) пациенток продолжили получать дополнительный курс системной терапии (5 пациенток — паклитаксел еженедельно, 4 пациентки — препараты на основе платины и 2 пациентки — другие виды лечения). У 10 (14,3 %) пациенток была диагностирована

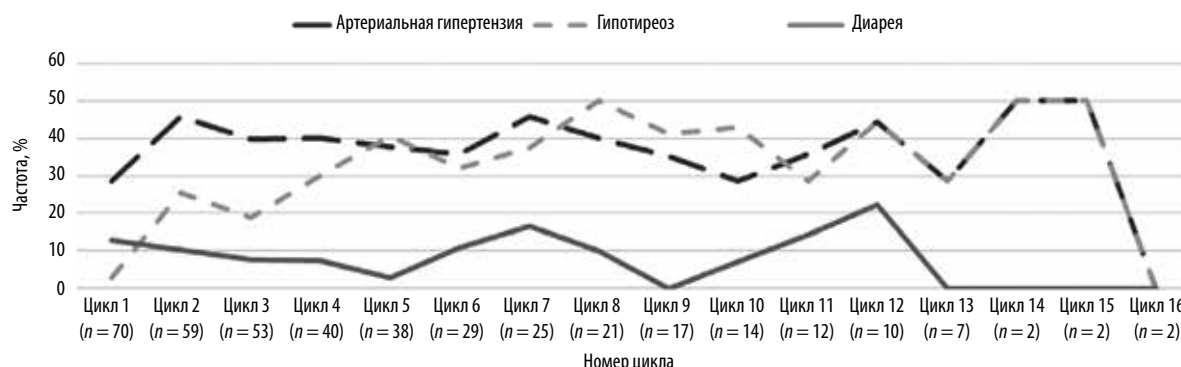


Рис. 1. График, демонстрирующий частоту развития артериальной гипертензии, гипотиреоза и диареи

карциносаркома; для них показатели времени до события представлены на рис. 3.

Обсуждение

Результаты данного когортного исследования в условиях реальной клинической практики на пациентках с рецидивирующим, распространенным или метастатическим РЭ, получающих rem/len в рамках программы CAP, указывают на приемлемую переносимость данной комбинации, а НЯ и результаты лечения близки к описанным в исследовании KN-775. Это особенно важно, учитывая, что наша когорта пациенток была старше и характеризовалась худшими показателями функционального статуса по шкале ECOG, чем в клиническом исследовании KN-775. Медиана возраста пациенток группы rem/len в исследовании KN-775 составила 64 года, при этом включались только пациентки со статусом ECOG 0–1. В текущем же исследовании медиана возраста была 68,5 года, кроме того, в него включались пациентки в более тяжелом состоянии (22,9 % из них имели статус ECOG 2), которые, согласно рекомендациям, не должны были получать rem/len. Мы предполагаем, что у этих больных были пограничные показатели функционального статуса, при этом у них фиксировались симптомы заболевания, что давало основания ожидать достижения статуса ECOG 1 в случае ответа на проводимую терапию. У этих пациенток не фиксировались более высокие показатели токсичности, чем среди остальных. Также в нашем исследовании было больше чернокожих пациенток, чем в группе rem/len в KN-775: 17,1 % против 4,1 %. Это имеет особое значение, учитывая худшие результаты в данной группе пациенток, что уже обсуждалось.

Следует добавить, что в нашем исследовании было больше пациенток с более редкими гистологическими типами опухолей. Самыми распространенными формами были серозные карциномы, в то время как в KN-775 чаще всего фиксировались эндометриоидные типы опухолей. Одним из возможных объяснений данного феномена может быть то, что эти менее распро-

страненные подтипы, как правило, более агрессивны и, следовательно, более ожидаемы среди пациенток с прогрессирующим, рецидивирующим или метастатическим заболеванием. Возможно также, что эти пациентки менее склонны откладывать начало лечения до завершения скрининга для участия в клинических исследованиях, и, следовательно, они оказались недопредставлены в KN-775. Еще одной причиной может быть большая частота pMMR-опухолей среди неэндометриоидных подтипов.

Поскольку данное исследование основано на ретроспективном анализе записей пациенток, мы ожидали, что и частота сообщений о НЯ будет ниже, чем в исследованиях III фазы, которые придерживаются более строгой методологии и отчетности. Однако частота НЯ в нашей популяции оставалась высокой: НЯ любой и $\geq$ III степени тяжести фиксировались у 85,7 и 55,7 % пациенток соответственно. Для пациенток с небольшим количеством доступных опций лечения рака такие показатели, как переносимость терапии и качество жизни, чрезвычайно важны. НЯ приводят к прерыванию лечения и его приостановке, что может оказать негативное влияние на эффективность терапии, а также на качество жизни пациента.

Высокие уровни артериальной гипертензии отмечались как в рамках KN-775, так и в нашем исследовании. Артериальная гипертензия любой степени тяжести наблюдалась у 55,7 % пациенток, а артериальная гипертензия III степени и выше — у 28,6 %. Частота возникновения артериальной гипертензии не была связана с каким-либо конкретным периодом лечения, данное НЯ наблюдалось у пациенток на протяжении всего курса терапии, хотя следует отметить, что число пациенток, получавших лечение на более поздних стадиях, было меньше. Вполне возможно, что артериальная гипертензия имела у пациенток этой когорты и ранее вследствие повышенного числа сопутствующих заболеваний, в том числе ожирения, но мы не располагаем этими данными. Тем не менее с уверенностью можно сказать, что антигипертензивная терапия должна быть начата на старте или даже до старта противоопухолевого лечения.

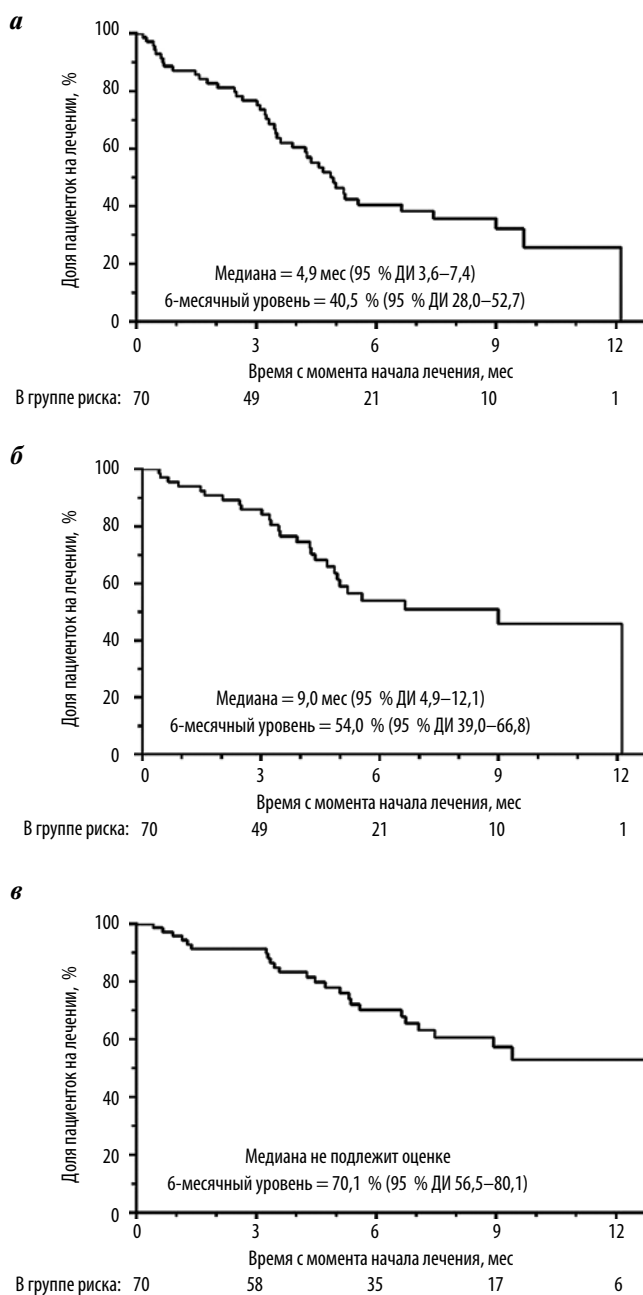


Рис. 2. Графики Каплана–Мейера для длительности лечения (а), выживаемости без прогрессирования (б) и общей выживаемости (в). ДИ — доверительный интервал

В нашей когорте было зарегистрировано меньше случаев гипотиреоза по сравнению с исследованием KN-775, но значительная часть пациенток по-прежнему страдала от данного НЯ (у 42,9 % наблюдался гипотиреоз любой степени тяжести). Частота возникновения гипотиреоза (как показано на рис. 1), по-видимому, повышалась с увеличением продолжительности лечения. Было отмечено несколько случаев (у 2,9 % пациенток) гипотиреоза III степени тяжести и выше. Хотя симптомы гипотиреоза, такие как непе-

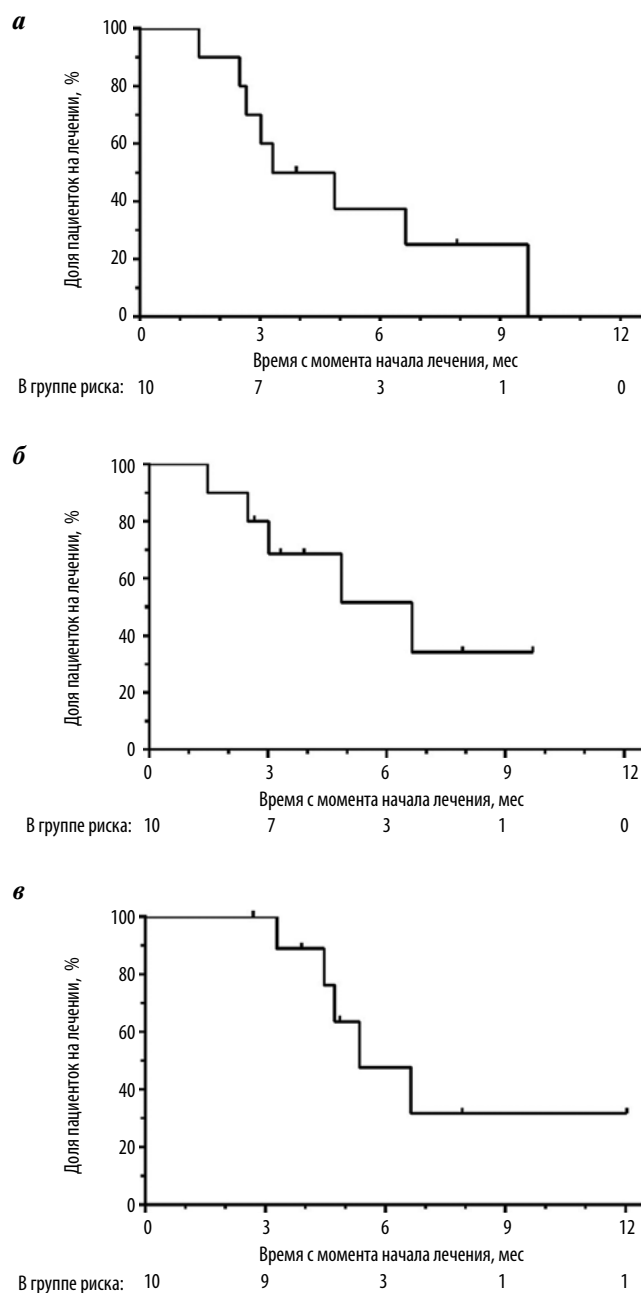


Рис. 3. Графики Каплана–Мейера для длительности лечения (а), выживаемости без прогрессирования (б) и общей выживаемости (в) среди пациенток с карциносаркомой (n = 10)

реносимость холода и перепады настроения, могут вызывать беспокойство у пациенток, а также (например, в случае повышенной утомляемости) усугублять другие НЯ, данная проблема может быть надлежащим образом скорректирована в амбулаторных условиях с добавлением таких препаратов, как левотироксин.

Два вида НЯ, частота которых в нашем исследовании была выше, чем в KN-775, включали повышенную утомляемость (у 68,6 % пациенток — любой степени тяжести и у 8,6 % — III степени тяжести

и выше) и протеинурию (у 34,3 % — любой степени тяжести и у 10,0 % — III степени тяжести и выше). Возможно, это было связано с тем, что в нашу группу входили пациентки более пожилого возраста, у которых еще до начала терапии с большей долей вероятности наблюдались различные сопутствующие заболевания, включая почечную дисфункцию. С таким НЯ, как протеинурия, бывает весьма сложно справиться, что в конечном итоге может потребовать прерывания или даже полной отмены лечения. Важно вовремя распознать появление протеинурии у пациенток, получающих *rem/len*, и отреагировать на изменения, провести снижение дозы.

В нашем исследовании снижение дозы леватиноба потребовалось 64,3 % пациенток, что сопоставимо с результатами KN-775, где необходимость снижения дозы этого препарата была зафиксирована у 66,5 % испытуемых. Временная отмена терапии из-за НЯ оказалась необходима 64,3 % больных, что несколько ниже, чем в исследовании KN-775 (69,2 %).

Следует отметить, что наша когорта отличалась значительной долей пациенток в возрасте старше 70 лет ($n = 30$ (42,9 %)). Мы наблюдали сходные показатели по НЯ любой степени тяжести в более младшей и старшей возрастных категориях (НЯ любой степени тяжести у 86,7 % лиц старше 70 лет против 85,0 % у лиц моложе 70 лет), однако НЯ III степени тяжести и выше несколько чаще наблюдались у женщин более старшего возраста (НЯ III степени тяжести и выше у 60,0 % лиц старше 70 лет против 52,5 % у лиц моложе 70 лет). Это наблюдение может быть полезным для клиницистов, которые должны принимать решение о назначении данного режима пациентам старшей возрастной группы, учитывая минимальное влияние возраста на токсичность согласно нашим результатам.

Медиана ВБП была выше, чем 6,6 мес, которые были продемонстрированы в KN-775 (9,0 мес; 95 % ДИ 4,9–12,1). Из-за небольшого размера выборки и короткого периода наблюдения в нашем исследовании проблематично провести какое-либо статистическое сравнение, тем не менее можно утверждать, что наши результаты сопоставимы с таковыми KN-775, несмотря на большее число возрастных пациенток с более низким функциональным статусом по шкале ECOG и редкими гистологическими подтипами опухолей. Короткий период наблюдения и небольшое число наблюдаемых событий также не позволяют сделать однозначные выводы по ОВ, но, по-видимому, этот показатель также не демонстрирует значительных отличий от такового в исследовании KN-775. Мы проводили сбор рентгенологических данных, касающихся ответа на лечение и прогрессирования заболевания. На результаты подобного анализа значительно повлияли бы различия в сроках проведения

обследования и отсутствие стандартизированной отчетности, поэтому это выходит за рамки данной статьи.

Одним из основных ограничений нашего исследования является ретроспективный ввод данных из историй болезни пациенток. Потенциально это может быть причиной неточностей, поскольку, например, сведения по НЯ в таком случае, вероятно, будут сообщаться менее строго в сравнении с клиническими исследованиями. Поскольку наше исследование не было рандомизированным и включало только экспериментальную группу, мы не можем провести прямые сравнения между ним и данными клинических исследований. Данные подобных исследований из реальной клинической практики с большей вероятностью будут предвзятыми, нежели данные проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, на основании которых впоследствии составляются клинические рекомендации/изменения в них. Тем не менее крайне важно представлять данные такого типа, поскольку это влияет на организацию работы медицинских учреждений, а демонстрация результатов применения того или иного режима терапии на более разнообразной выборке пациенток в рамках реальной клинической практики чрезвычайно полезна и дополняет результаты клинических испытаний.

Ретроспективный характер нашего многоцентрового исследования не позволил нам стандартизовать процесс сбора информации по частоте и тяжести НЯ, однако все участвующие учреждения соблюдали режим мониторинга в соответствии с регламентом KN-775, а также организовали обследование пациенток (измерение артериального давления, исследования крови и мочи) перед началом каждого цикла терапии. Мы собирали индивидуальные данные для каждого цикла лечения на каждую пациентку, чтобы обеспечить сбор всей информации.

Еще одним ограничением нашего исследования является то, что у нас не было возможности установить причинно-следственную связь между заявленной токсичностью и приемом комбинации *rem/len*. Хотя это и является важным фактором, который следует учитывать в рандомизированных контролируемых исследованиях, при ретроспективном анализе последствия данных событий ограничены, поскольку они, вероятно, окажут одинаковое воздействие как на пациента, так и на медицинского работника (например, снижение дозы, усиление контроля и т.д.). Это присуще любому ретроспективному анализу, при котором причинно-следственная связь на момент составления отчета не задокументирована. Карциносаркома эндометрия является причиной 15 % смертей среди всех злокачественных новообразований матки, при этом возможности лечения у пациенток с распространенными

формами заболевания весьма ограничены [9]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейское агентство лекарственных средств одобрили использование комбинации рет/лен для лечения РЭ, рецидивирующего после химиотерапии препаратами платины, независимо от гистологического подтипа опухоли. В Великобритании аналогичное разрешение было выдано Национальным институтом здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания, но не включало пациенток с карциносаркомой. Результаты нашего исследования, где пациентки получали рет/лен в рамках программы CAP, могут позволить пересмотреть подход к лечению больных с данным типом опухолей. Несмотря на небольшое число таких пациенток в нашем исследовании ($n = 10$), данные по их выживаемости указывают на то, что у многих из них устойчивый ответ на терапию сохраняется в течение более чем 6 мес. Это не согласуется с ранее опубликованными данными, указывающими на отсутствие ответа у этой категории больных (число участниц было меньше, и набирали их в одном учреждении) [10]. Наши результаты продемонстрировали, что некоторые пациентки с этим агрессивным подтипом РЭ поддаются лечению, следовательно, требуется дополнительная работа по изучению новых терапевтических подходов.

Выводы

В рамках данного ретроспективного обсервационного исследования было установлено, что комбинация рет/лен обладает приемлемой переносимостью в условиях реальной клинической практики, при этом показатели ВБП и профиль НЯ сопоставимы с таковыми, зафиксированными в клиническом исследовании III фазы. В текущее исследование включались пациентки более пожилого возраста с более низким функциональным статусом по шкале ECOG, а также пациентки с карциносаркомой (последние отсутствуют в исследовании KN-775). Это может указывать на то, что вполне целесообразно было бы рассмотреть использование комбинации рет/лен и у таких больных. Многие из часто наблюдаемых НЯ (например, артериальная гипертензия и гипотиреоз) могут быть своевременно скорректированы, что уменьшит потребность в снижении дозы, временной или полной отмене лечения. Мы наблюдали минимальное увеличение частоты НЯ III степени тяжести и выше в подгруппе пациенток старше 70 лет в сравнении с данными KN-775, а также сопоставимые показатели по частоте НЯ любой степени тяжести. Необходима дальнейшая работа по поиску подходов к лечению пациенток с агрессивными подтипами заболевания, такими как карциносаркома, поскольку это может помочь преодолеть наблюдаемые расовые различия в результатах лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Canc J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Cancer Research UK. Uterine cancer statistics. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer#heading-Zero>.
3. Dubil E.A., Tian C., Wang G. et al. Racial disparities in molecular subtypes of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018;149(1): 106–16. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.12.009
4. Electronic Medicines Compendium. Summary of product characteristics: KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2498/smpc>.
5. 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
6. Electronic Medicines Compendium. Summary of product characteristics: lenvima 4mg hard capsules. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30412>.
7. 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
8. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *New Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
9. Bogani G., Ray-Coquard I., Concin N. et al. Endometrial carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2022;33(2):147–74. DOI: 10.1136/ijgc-2022-004073
10. Hunt J.T., Chambers L.M., Yao M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol Rep* 2021;37:100840. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100840

Вклад авторов

A. Pawsey: концепция и дизайн исследования, гарантирование целостности всего исследования, поиск литературы, экспериментальная часть/анализ данных, статистический анализ, подготовка и редактирование статьи;

G. Eminowicz: концепция и дизайн исследования, поиск литературы, экспериментальная часть/анализ данных, статистический анализ, подготовка и редактирование статьи;

N. Counsell: экспериментальная часть/анализ данных, статистический анализ, подготовка и редактирование статьи;

A. Stewart: концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование статьи;

L. Tookman, R. Miller, S. Nicum: концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование статьи;

P. Mahalingam, N. Senthivel, A. Ramessur, E. Turnbull, S. Usman, R. Browne, A. Patel: подготовка и редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют о следующих финансовых интересах/личных взаимоотношениях, которые могут рассматриваться как потенциальный конфликт интересов:

- A. Stewart сообщает о сотрудничестве с Eisai, которое включает оплату выступлений и лекций;
- L. Tookman сообщает о сотрудничестве с благотворительным фондом Imperial Health, которое включает нефинансовую поддержку, о сотрудничестве с Clovis Oncology, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с Tesaro Inc, которое включает консультирование, о сотрудничестве с AstraZeneca, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с GSK, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с Merck & Co Inc, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд;
- P. Mahalingam сообщает о сотрудничестве с Cancer Research UK, которое включает нефинансовую поддержку;
- R. Miller сообщает о сотрудничестве с Merck & Co Inc, которое включает консультирование, нефинансовую поддержку, оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с GSK, которое включает консультирование, нефинансовую поддержку, оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с AstraZeneca, которое включает консультирование, оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с Ellipses Pharma, которое включает консультирование, о сотрудничестве с Shionogi and Co Ltd, которое включает консультирование, о сотрудничестве с Clovis Oncology, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций;
- S. Nicum сообщает о сотрудничестве с AstraZeneca, которое включает консультирование, акционерный капитал, нефинансовую поддержку, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с GSK, которое включает консультирование, акционерный капитал, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с Roche, которое включает консультирование, о сотрудничестве с Clovis Oncology, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций;
- G. Eminowicz сообщает о сотрудничестве с Merck & Co Inc, которое включает консультирование.

Остальные авторы заявляют об отсутствии финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на результаты, описанные в данной статье.

Приложение. Дополнительные материалы, относящиеся к этой статье, можно найти в онлайн-версии по электронному адресу: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.10.008>.