

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-142-146>

Комбинация леватиниба и пембролизумаба в качестве первой линии терапии распространенного рака эндометрия: клинический случай

Э.А. Хачатурян, Т.Г. Антонова, О.А. Стативко, И.А. Покатаев

Онкологический центр №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7

Контакты: Элина Артуровна Хачатурян dr.elinaonco@mail.ru

Комбинация леватиниба и пембролизумаба стала первым нехимиотерапевтическим режимом лечения распространенного рака эндометрия в случаях, рефрактерных к стандартным методам терапии. Данный случай описывает эффективность и безопасность комбинации леватиниба и пембролизумаба при лечении 62-летней пациентки с эндометриодной карциномой тела матки, получившей терапию в первой линии комбинацией леватиниба и пембролизумаба при отсутствии дефицита системы репарации после адъювантной терапии. Эта комбинация открывает возможности увеличения продолжительности жизни у пациенток с раком эндометрия без дефицита системы репарации, получивших системную неоадъювантную или адъювантную терапию.

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

Для цитирования: Хачатурян Э.А., Антонова Т.Г., Стативко О.А., Покатаев И.А. Комбинация леватиниба и пембролизумаба в качестве первой линии терапии распространенного рака эндометрия: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):142–6.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-142-146>

Lenvatinib in combination with pembrolizumab as first-line therapy for advanced endometrial cancer: clinical case

E.A. Khachatryan, T.G. Antonova, O.A. Stativko, I.A. Pokataev

Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

Contacts: Elina Arturovna Khachatryan dr.elinaonco@mail.ru

The combination of lenvatinib and pembrolizumab has emerged as the first non-chemo treatment for advanced endometrial cancer, particularly in cases refractory to standard therapies. This case describes the efficacy and safety of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of a 62-year-old patient with endometrioid adenocarcinoma who received first-line therapy with the combination of lenvatinib and pembrolizumab in the absence of repair system deficiency after adjuvant therapy. This combination offers the potential to extend survival in patients with mismatch repair proficient endometrial cancer who have received systemic neoadjuvant or adjuvant therapy.

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

For citation: Khachatryan E.A., Antonova T.G., Stativko O.A., Pokataev I.A. Lenvatinib in combination with pembrolizumab as first-line therapy for advanced endometrial cancer: clinical case. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):142–6. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-142-146>

Рак эндометрия (РЭ) является значимой не только онкологической, но и социальной проблемой, демонстрируя рост числа случаев [1–3]. В структуре злокачественных заболеваний у женщин рак тела матки занимает 2-е место (8,0 % всей популяции) [4]. Пациентки, которым РЭ диагностирован на этапе метастатической болезни, имеют неблагоприятный прогноз, только у 18,4 % удается достичь 5-летней выживаемости [5].

Стандарты классификации и первой линии лечения РЭ долгое время оставались неизменными и включали комбинацию паклитаксела и карбоплатина, основываясь на результатах исследования GOG0209 [6].

Комбинация мультитаргетного ингибитора тирозинкиназы ленватиниба и препарата анти-PD-1-антител пембролизумаба стала первой нехимиотерапевтической опцией лечения, преодолевшей потолок эффективности химиотерапии во второй линии терапии РЭ без дефицита системы репарации ДНК [7]. Фактически в рутинной практике она является стандартом второй линии противоопухолевой терапии в зависимости от статуса системы репарации ДНК [6]. В исследовании KEYNOTE-775 комбинация ленватиниба и пембролизумаба значимо увеличила выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость и частоту объективного ответа (ЧОО) в сравнении с химиотерапией по выбору врача [7]. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена в России по данным исследования 111, где пациентки получали ее после 1 режима системной терапии в условиях как адъювантной терапии, так и первой линии лечения [8]. При этом сложилась устойчивая ситуация, когда большинство пациенток получали лечение комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в условиях второй линии.

С учетом новой классификации РЭ [9] было инициировано исследование LEAP-001 по сравнению комбинации ленватиниб + пембролизумаб с комбинацией паклитаксел + карбоплатин в первой линии лечения распространенного РЭ [11]. При этом появление новых нехимиотерапевтических режимов практически не сказалось на клинической практике в России: ни один такой моно- или комбинаторный режим с достарлимабом, дурвалумабом или пембролизумабом не одобрен для лечения РЭ без дефицита системы репарации, и единственной возможностью остается лечение комбинацией ленватиниба и пембролизумаба. Одобренная к применению при РЭ комбинация ленватиниба и пембролизумаба может использоваться для лечения РЭ без дефицита системы репарации ДНК и в первой линии (при невозможности хирургического лечения и лучевой терапии), но при наличии в анамнезе системной терапии. Это представляется обоснованным, учитывая эволюцию опухоли [11] и ухудшение соматического статуса [12] пациентки, что ограни-

чивает использование комбинации ленватиниба и пембролизумаба, а значит, может ограничить и клиническую пользу для пациентки, лишив ее важнейшего — увеличения продолжительности жизни. Именно поэтому нам хотелось описанием данного клинического случая с приведенными комментариями продемонстрировать возможность терапии в первой линии лечения РЭ без дефицита системы репарации при предшествующей адъювантной системной терапии. Для иллюстративности мы добавили описания сложившихся стереотипов при лечении ленватинибом и пембролизумабом.

Клинический случай

62-летняя женщина в 2022 г. обратилась к гинекологу по поводу кровянистых выделений из влагалища.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование: визуализируется новообразование эндометрия с поражением левого яичника.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза от декабря 2022 г.: картина новообразования тела матки размерами до 23 × 49 мм, объемное солидное новообразование яичника до 18 мм в диаметре.

Выполнено раздельное диагностическое выскабливание, гистологически верифицирована эндометриоидная карцинома тела матки.

13.01.2023 выполнена пангистерэктомия матки с придатками.

Гистологическое исследование: эндометриоидная карцинома тела матки высокой степени дифференцировки (тип 1 по FIGO). LIV1Pn1R0.

Иммуногистохимическое исследование: опухоль микросателлитно стабильна (MSS), HER2/неопределительна.

Стереотип 1. Своевременность диагностики дефицита системы репарации/наличия микросателлитной нестабильности.

С учетом возможностей, которые открывают практические рекомендации по лечению рака тела матки RUSSCO [13] в 2025 г., терапия ленватинибом и пембролизумабом после адъювантной терапии РЭ без дефицита системы репарации и комбинацией пембролизумаба и химиотерапии для лечения РЭ с дефицитом системы репарации может быть проведена уже в первой линии. А одновременное тестирование на статус системы репарации при наличии рецидива или прогрессирования заболевания несет риск задержки назначения терапии и выбора неоптимальных режимов. Именно поэтому выполнение тестирования на этапе первичной диагностики РЭ допускается клиническими рекомендациями по лечению РЭ Минздрава РФ в 2025 г. [14].

Вторым этапом выполнены стереотаксическая лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 35 Гр и брахитерапия в суммарной очаговой дозе 21 Гр.

В рамках адъювантной химиотерапии проведено 5 курсов химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5, цикл 21 день.

По данным компьютерной томографии от августа 2023 г. у пациентки отмечено прогрессирование заболевания: множественные депозиты в клетчатке большого сальника, в большом сальнике по передней брюшной стенке с признаками инвазии в нее до 35 мм, по капсуле печени кпереди от печеночного изгиба 46 × 36 мм. В легких множественные мелкокалиберные очаги с кавитацией до 7 мм.

Уровень СА-125 – 256 Ед/мл.

Стереотип 2. Повторяемость однотипных химиотерапевтических режимов.

Показано, что эффективность химиотерапевтических опций ограничена. Практические рекомендации RUSSCO уже в 2015 г. [13] прямо указывали на резистентность опухоли к химиотерапии при повторном ее назначении.

С учетом MSS-статуса и короткого безрецидивного промежутка после адъювантной химиотерапии рекомендовано проведение первой линии терапии по схеме: ленватиниб 20 мг ежедневно перорально, пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 21 день с 21.08.2023.

Стереотип 3. Новые нехимиотерапевтические режимы эффективны у молодых пациенток.

Эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба описана в исследованиях, где максимальный возраст пациентки составлял 87 лет, но ее функциональный статус по шкале ECOG был 0–1 [7, 10]. Поэтому мы можем экстраполировать данные исследований именно на пациенток с сохранным функциональным статусом, а не исходя из их паспортного возраста. Это требует назначения терапии ленватинибом и пембролизумабом у пациенток, сохраненных соматически, до ухудшения их функционального статуса.

На фоне противоопухолевой терапии у пациентки отмечено снижение уровня онкомаркера (надир СА-125 – 32 Ед/мл).

Контрольное обследование от ноября 2024 г.: полный регресс мелких очагов в легких, уменьшение размеров очага по капсуле печени до 35 мм в диаметре, уменьшение размеров очага по брюшине до 29 мм, мелкие очаги в мягких тканях брюшной стенки до 8 мм без динамики.

По данным шкалы оценки ответа опухоли RECIST 1.1 у пациентки сохраняется частичный ответ в течение 1,5 года.

Стереотип 4. Невозможно ни на одном этапе лечения выделить подгруппу пациенток, которые бы получили максимальную клиническую пользу, поэтому выбор пациентки можно осуществлять исходя из неклинических критериев.

Показано, что для ленватиниба и пембролизумаба как во второй, так и в первой линии (при наличии

адъювантной системной терапии в анамнезе) клиническая польза (ВБП, общая выживаемость) коррелирует с наличием объективного ответа [10, 15]. Фактически это означает, что имеется понятный, но доступный уже во время лечения критерий эффективности терапии – объективный ответ. При этом время до его регистрации составляло около 2 мес, для рутинной практики – при первой рентгенологической оценке [10].

Несмотря на то что в рандомизированных контролируемых исследованиях практически у 70 % пациентов развивались нежелательные явления [10] (самыми частыми были артериальная гипертензия, протеинурия, диарея и артралгия), пациентка переносила лечение без нежелательных явлений, редукций доз не требовалось.

Стереотип 5. Нежелательные явления – непреодолимый барьер в лечении РЭ ленватинибом и пембролизумабом.

Показано, что распространенность нежелательных явлений всех степеней может достигать 90 % [7, 10], при этом все данные по эффективности получены именно в таких условиях, а средняя доза составила около 14 мг [7]. Это косвенно подтверждает, что управление нежелательными явлениями с сохранением противоопухолевой терапии увеличивает в первую очередь продолжительность жизни, при этом в исследовании KEYNOTE-775 качество жизни у пациенток, получавших химиотерапию или иммунотаргетную терапию, оказалось сопоставимым [7].

Несмотря на обнаружение множества молекулярно-биологических подтипов опухоли, клиническая онкология все еще ограничена не только в терапевтических, но и в диагностических ресурсах [8]. Лишь 10 % пациенток на этапе начала терапии выполняют исследование системы репарации ДНК, отсутствуют валидированные системы определения экспрессии HER2/neu, p53 [16].

Несмотря на многообразие гистологических подтипов РЭ, вне зависимости от прогнозов комбинация ленватиниба и пембролизумаба является стандартом второй линии лечения на основании исследования KEYNOTE-146 [17]. ЧОО поддерживалась на уровне 36,2 % в MSS/pMMR-популяции на 24-й неделе терапии. К дате обновленного анализа ЧОО поддерживалась на уровне 37,2 %, а медиана ВБП составила 7,4 мес. В исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 эффективность и безопасность терапии ленватинибом и пембролизумабом сравнивались с таковыми терапии по выбору врача (доксорубин и паклитаксел) [7]. ЧОО в MSS/pMMR-популяции составила 30,3 %, медиана ВБП – 6,6 мес. Данные исследования LEAP-001 эффективности и безопасности лечения ленватинибом и пембролизумабом в первой линии после неoadъювантной или адъювантной системной терапии подтвердили клиническую эффективность терапии

ленватинибом и пембролизумабом в исследовании 309/KEYNOTE-775 [7, 10]. По данным исследований LEAP-001 и 309/KEYNOTE-775, при лечении РЭ без дефицита системы репарации в первой линии после неoadъювантной или адъювантной системной терапии ЧОО составила 61 и 43 %, медиана ВБП – 16,6 и 8,3 мес, медиана общей выживаемости – 34,2 и 21,1 мес в группе ленватиниба и пембролизумаба и группе химиотерапии соответственно [7, 10]. При косвенном сравнении данных по эффективности

в первой и второй линиях лечения обращает на себя внимание рост ЧОО в 2 раза – до 61 % в первой линии и 30,3 % во второй, а также медианы ВБП – до 16,6 мес в первой линии и 6,6 мес во второй [10, 15].

С учетом клинически и статистически значимых данных исследования LEAP-001 использование комбинации пембролизумаба и ленватиниба в качестве первой линии лечения РЭ целесообразно у пациенток с прогрессированием заболевания на фоне или после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии.

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

- Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
- Zhang S., Gong T.T., Liu F.H. et al. Global, regional, and national burden of endometrial cancer, 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front Oncol* 2019;9:1440. DOI: 10.3389/fonc.2019.01440
- Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F., Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:354–61. DOI: 10.1093/jnci/djx214
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.А. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, O.A. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- SEER Register. Uterine Cancer – Cancer Stat Facts. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;(13):263–79. Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcomas. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast 1. Zlokachestvennyye opukholi = Practical Recommendations RUSSCO, Part 1. Malignant Tumors* 2023;(13):263–79. (In Russ.).
- 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
- Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):119–26. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126 Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2022;18(2):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126
- Leon-Castillo A., De Boer S.M., Powell M.E. et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388–97. DOI: 10.1200/JCO.20.00549
- Marth C., Moore R.G., Bidziński M. et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced endometrial cancer: A randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol* 2024;43(9). DOI: 10.1200/JCO.24.01326
- Madan E., Palma A.M., Vudatha V. et al. Cell competition in carcinogenesis. *Cancer Res* 2022;82(24):4487–96. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-2217
- Tyulyandina A., Kedrova A., Graft N. et al. Effectiveness and safety of lenvatinib and pembrolizumab (LenPem) therapy for endometrial cancer (EC): Results from a Russian multicenter database. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(Suppl):A123, A124. Available at: https://ijgc.bmj.com/content/31/Suppl_3/A123.3.
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Рак тела матки и саркомы матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):165–88. Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Uterine body cancer and uterine sarcomas. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Practical Recommendations RUSSCO, Part 1.2. Malignant Tumors* 2024;14(3s2):165–88. (In Russ.).
- Клинические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. Clinical guidelines “Uterine body cancer and uterine sarcomas”. Ministry of Health of Russia, 2025. (In Russ.).
- Makker V., Lorusso D., Moore R. et al. Characterization of tumor response with lenvatinib plus pembrolizumab in study 309/KEYNOTE-775. 2023 Annual Meeting on Women's Cancer, March 25–28, Tampa, Florida. Poster of abstract #518.
- Prendergast E.N., Holman L.L., Liu A.Y. et al. Comprehensive genomic profiling of recurrent endometrial cancer: Implications for selection of systemic therapy. *Gynecol Oncol* 2019;154:461–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.06.016
- Makker V., Aghajanian C., Cohn A.L. et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. *J Clin Oncol* 2023;41(5):974–9. DOI: 10.1200/JCO.22.01021

Вклад авторов

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

Т.Г. Антонова, О.А. Стативко, И.А. Покатаев: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.A. Khachatryan: developing the article concept, selection of a clinical case, collecting of clinical material and its analysis, review of publications on the topic of the article, writing, designing and editing the article;

T.G. Antonova, O.A. Stativko, I.A. Pokataev: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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