

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-127-134>

Ленватиниб и пембролизумаб: роль комбинации в первой линии лечения рака эндометрия

Обзор и результаты консенсуса

В.М. Нечушкина^{1, 2}, С.В. Хохлова^{3, 4}, Д.А. Носов⁵, Е.А. Ульрих^{6–8}, Л.А. Коломиец^{9, 10},
А.А. Румянцев¹¹, Г.А. Раскин^{12, 13}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603155 Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, 18/1;

²Автономная некоммерческая организация «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 11/2;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁷ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

⁹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

¹⁰ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2;

¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

¹²ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹³Медицинский институт им. Березина Сергея; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43

Контакты: Валентина Михайловна Нечушкина drnechushkina@mail.ru

Рак эндометрия (РЭ) остается наиболее распространенным гинекологическим злокачественным новообразованием в России, с тенденцией к увеличению заболеваемости и росту связанной с ним летальности. Значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов развития РЭ привел к созданию молекулярной классификации РЭ, что позволило внедрить методы персонализированного лечения. Определение статуса микросателлитной нестабильности (MSI) и дефицита системы репарации неспаренных оснований (MMR), а также выявление мутаций в генах *POLE* и *TP53* становятся ключевыми элементами диагностики и выбора тактики терапии. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала клиническую эффективность в лечении пациенток с rMMR/MSS-фенотипом во второй линии. Исследования 309 и LEAP-001 подтвердили преимущество комбинации ленватиниба и пембролизумаба у пациенток с rMMR/MSS-фенотипом опухоли после предшествующей адъювантной терапии. Экспертный консенсус подчеркивает необходимость тестирования на dMMR/MSI для всех пациенток при первичной диагностике РЭ и целесообразность использования иммунотаргетной терапии ленватинибом и пембролизумабом уже на этапе первой линии у пациенток с rMMR/MSS-фенотипом и предшествующей системной терапией. Целью настоящего обзора является анализ современных подходов к системной терапии РЭ и оценка клинического значения комбинированной иммунотаргетной терапии и роли молекулярной диагностики в выборе тактики лечения.

Ключевые слова: рак эндометрия, MSS/rMMR, ленватиниб, пембролизумаб, иммунотерапия, первая линия терапии, Россия

Для цитирования: Нечушкина В.М., Хохлова С.В., Носов Д.А. и др. Ленватиниб и пембролизумаб: роль комбинации в первой линии лечения рака эндометрия. Обзор и результаты консенсуса. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):127–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-127-134>

Lenvatinib and pembrolizumab role in the first line in endometrial cancer treatment Consensus review and expert opinion

V.M. Nechushkina^{1, 2}, S.V. Khokhlova^{3, 4}, D.A. Nosov⁵, E.A. Ulrikh^{6–8}, L.A. Kolomiets^{9, 10}, A.A. Rumyantsev¹¹, G.A. Raskin^{12, 13}

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 18/1 Verkhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603155, Russia;

²Autonomous non-commercial organization “Scientific and Educational Center “Eurasian Oncology Program” EAFO; 1 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia;

⁴Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁶Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

⁷N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁸I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁹V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

¹⁰Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

¹¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

¹²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

¹³Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹⁴Medical Institute named after Berezin Sergey; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Valentina Mikhaylovna Nechushkina drnechushkina@mail.ru

Endometrial cancer (EC) remains the most common gynecologic oncology disease in Russia, with a tendency toward increasing incidence and associated mortality. In recent years, significant progress has been made in understanding the molecular mechanisms underlying the disease, leading to the development of a molecular classification of EC, which has enabled the implementation of personalized treatment approaches. Determining the status of microsatellite instability (MSI) and deficiency in the mismatch repair system (MMR), as well as identifying mutations in the *POLE* and *TP53* genes, has become a key component in diagnosis and decision-making regarding therapy.

The combination of lenvatinib and pembrolizumab has demonstrated clinical efficacy in pMMR/MSS EC in the second-line setting. The Study 309 and LEAP-001 trials confirm the clinical benefit of lenvatinib and pembrolizumab in patients with pMMR/MSS tumor phenotypes following prior adjuvant therapy. Expert consensus highlights the necessity of testing all patients for dMMR/MSI at initial EC diagnostics and supports the use of immunotargeted therapy with lenvatinib and pembrolizumab already in the first-line setting for patients with pMMR/MSS phenotype and prior adjuvant systemic therapy.

The aim of this review is to analyze current approaches to systemic therapy for EC, assess the clinical significance of lenvatinib and pembrolizumab therapy, and examine the role of molecular diagnostics in guiding treatment decisions.

Keywords: endometrial cancer, MSS/pMMR, lenvatinib, pembrolizumab, immunotherapy, first-line therapy, Russia

For citation: Nechushkina V.M., Khokhlova S.V., Nosov D.A. et al. Lenvatinib and pembrolizumab role in the first line in endometrial cancer treatment. Consensus review and expert opinion. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):127–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-127-134>

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным онкологическим гинекологическим заболеванием в России. За последнее десятилетие в стране наблюдается значительный рост как заболеваемости

раком тела матки (с 22 242 случаев в 2013 г. до 29 233 случаев в 2023 г.), так и связанной с ним смертности (с 6 648 случаев в 2013 г. до 7 097 случаев в 2023 г.) [1]. Вопреки тенденции снижения летальности, наблюдаемой при

большинстве солидных опухолей (соотношение летальности и заболеваемости), смертность от РЭ растет [2].

Появление молекулярной классификации The Cancer Genome Atlas, вероятно, стало началом индивидуализации терапии РЭ [3]. Использование такого маркера как дефицит системы репарации неспаренных оснований/микросателлитная нестабильность (dMMR/MSI) и применение иммунотерапии (в комбинации с единственным ингибитором тирозинкиназ ленватинибом или без него) после рецидива заболевания при лечении комбинацией на основе препаратов платины стали значимыми достижениями в лечении РЭ, начиная со второй линии, фактически открыв эру иммунотерапии РЭ [4].

На основании результатов исследования GOG-0209, которые были впервые опубликованы в 2012 г., стандартом лечения первой линии при рецидивирующем и распространенном РЭ стала химиотерапия на основе препаратов платины (обычно карбоплатина в сочетании с паклитакселом) [5, 6]. Однако результаты лечения пациенток с распространенным и метастатическим РЭ при стандартной комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины остаются неудовлетворительными, с 5-летней выживаемостью, ограниченной 18 % [7]. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена к применению в России в 2020 г. для лечения РЭ без дефицита системы репарации неспаренных оснований/микросателлитной нестабильности (pMMR/MSS) [8]. При этом наибольшее внимание уделялось ее использованию во второй линии, несмотря на возможность применения и в первой линии, после 1 режима системной терапии [9]. Появление данных исследования LEAP-001 позволило вновь вернуться к вопросу раннего применения комбинации после 1 режима системной терапии. В экспертный обзор включены темы терапии РЭ в первой линии, объема диагностических исследований при РЭ как ключевого момента в верификации РЭ и выбора терапии. Приведены данные экспертного консенсуса по использованию ленватиниба в первой линии лечения РЭ.

Определение первой линии терапии при прогрессировании рака эндометрия и ее клинические особенности

Первая линия терапии — режим терапии, который используется при прогрессировании заболевания через 6 мес после окончания адекватной адъювантной системной терапии.

Если во время адъювантной системной терапии или в течение 6 мес после ее окончания выявлено прогрессирование заболевания, адъювантная системная терапия расценивается как режим первой линии.

При III–IV стадии заболевания и наличии остаточной опухоли после хирургического лечения первый

режим системной терапии (чаще комбинация карбоплатина и паклитаксела) является первой линией терапии.

При III стадии заболевания (N1) и отсутствии остаточной опухоли после хирургического лечения первый режим системной терапии (чаще комбинация карбоплатина и паклитаксела) является адъювантной терапией.

Для оценки полноты циторедукции рекомендуется выполнение компьютерной томографии (КТ) с контрастированием органов малого таза, при этом сроки, прошедшие с момента операции, значимо не влияют на результаты интерпретации данных КТ. Предпочтительно выполнение КТ в течение 45 дней после операции. Рекомендуется выполнять КТ органов малого таза, брюшной полости, грудной клетки при оценке диссеминированного заболевания. Магнитно-резонансная томография органов малого таза не имеет преимуществ по визуализации (отсутствие тела и шейки матки, влагалища и яичников в результате операции), но обладает ограниченным доступом: сроки ее выполнения и стоимость, как правило, больше.

Терапия рака эндометрия в первой линии. Появление иммунотерапии привело к значительным изменениям в лечении онкологических заболеваний. Однако РЭ долгое время был лишен иммунотерапевтических опций. Это приводило к ухудшению показателей 5-летней выживаемости на фоне успехов в лечении других заболеваний, таких как меланома и рак толстой кишки [10].

Комбинация карбоплатина и паклитаксела заняла место стандарта терапии в первой линии лечения в 2013 г. [11]. До 2018 г. клинические рекомендации RUSSCO последующее лечение описывали так: «Прогрессирование РЭ после химиотерапии первой линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к противоопухолевым средствам» [12]. Появившаяся иммунотерапия пембролизумабом в dMMR/MSI-популяции и комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в pMMR/MSS-популяции открыла возможности нехимиотерапевтических режимов в лечении РЭ [12].

Действующие практические рекомендации RUSSCO по лечению РЭ предоставляют более широкие возможности по сравнению с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Первая линия терапии:

- комбинация паклитаксела, карбоплатина и пембролизумаба для всех пациенток;
- режимы лечения dMMR/MSI-опухолей:
- комбинации паклитаксела, карбоплатина и атезолизумаба;
- комбинации паклитаксела, карбоплатина и дурвалумаба с последующей поддерживающей терапией комбинацией дурвалумаба и олапариба [13].

Вторая линия терапии:

- предпочтительные режимы — ленватиниб + пембролизумаб (pMMR/MSS-пухоли) и монотерапия пембролизумабом (dMMR/MSI-опухоли);
- таргетные режимы с пометкой «использование в особых случаях» трастузумаба дерукстекана после иммунотерапии и PARP-ингибиторов палбоциклиба и абемациклиба в эндометриоидных опухолях;
- при позднем рецидиве (>6 мес от окончания первичного лечения) возможно повторение первой линии химиотерапии, если ранее уже применялась иммунотерапия или иммунотаргетная терапия [13].

Рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации более консервативны в отношении комбинаций иммунотерапевтических препаратов:

- в первой линии комбинация паклитаксела, карбоплатина и пембролизумаба возможна только для dMMR/MSI-опухолей [14];
- во второй линии — комбинация ленватиниба и пембролизумаба для лечения pMMR/MSS-опухолей и монотерапия пембролизумабом dMMR/MSI-опухолей. Оба режима вынесены в начало списка возможных опций лечения во второй линии РЭ.

Распространенность dMMR/MSI-опухолей РЭ составляет около 25 %, а pMMR/MSS-опухолей — около 75 % [15].

Исследование NRG-GY018 продемонстрировало лучшие результаты лечения комбинацией пембролизумаба и химиотерапии в подгруппе dMMR/MSI-опухолей, увеличив медиану выживаемости без прогрессирования (мВБП) на 70 %, что транслировалось и в увеличение медианы общей выживаемости (мОВ). В pMMR/MSS-когорте данные мОВ оказались неубедительными, $p = 0,116$. Клинической пользы от добавления иммунотерапии продемонстрировано не было [16].

При лечении dMMR/MSI-РЭ комбинациями ингибиторов контрольных точек — достарлимабом с карбоплатином и паклитакселом, пембролизумабом с карбоплатином и паклитакселом, дурвалумабом с карбоплатином и паклитакселом и последующей поддерживающей терапией дурвалумабом и олапарибом — было продемонстрировано увеличение мВБП, что транслировалось в увеличение мОВ [17]. Это убеждает в том, что тестировать пациенток на наличие dMMR/MSI необходимо как можно раньше для выбора системной противоопухолевой терапии.

Во второй линии лечения как предпочтительные режимы выделены ленватиниб и пембролизумаб в pMMR/MSS-популяции и монотерапия пембролизумабом в dMMR/MSI-популяции. При этом оставлена возможность возврата к платиносодержащей терапии при сохранении платиночувствительности.

Концепция платиночувствительности наиболее проработана в исследованиях рака яичников; в лечении РЭ мы располагаем небольшими ретроспективными данными, поддерживающими это положение [14].

Показания к применению комбинации ленватиниба и пембролизумаба не содержат ограничений по использованию только во второй линии, наличие предшествующей системной терапии в любом режиме: неоадьювантном, адьювантном или в первой линии дает возможность применить комбинацию ленватиниба и пембролизумаба для лечения pMMR/MSS-РЭ [18].

Режимы химиотерапии, исторически сложившаяся альтернатива иммунотаргетной терапии при лечении pMMR/MSS-РЭ, не продемонстрировали высокой эффективности во второй линии терапии, объективный ответ не превышал 10–20 % [19].

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба стала стандартом для лечения pMMR/MSS-опухолей после 1 режима системной терапии, продемонстрировав в исследовании II фазы частоту объективного ответа 36 % [20]. В подтверждающем исследовании III фазы была отмечена сопоставимая эффективность терапии ленватинибом и пембролизумабом pMMR/MSS-РЭ с частотой ответа 32 % [21]. Было продемонстрировано увеличение мВБП до 6,6 мес против 3,8 мес в группе химиотерапии в pMMR/MSS-подгруппе, а мОВ составила 12 мес в группе химиотерапии и 17,4 мес в группе ленватиниба и пембролизумаба. Рост мОВ составил 32 %, различия были статистически достоверны [21].

Подгрупповой анализ продемонстрировал, что все подгруппы пациенток вне зависимости от возраста и гистологического типа опухоли получили клиническую пользу при сохранении качества жизни.

С целью поиска места комбинации ленватиниба и пембролизумаба в терапии было проведено исследование III фазы LEAP-001, задачей которого стала попытка замещения карбоплатина и паклитаксела в первой линии терапии РЭ [22], а именно у нелеченых пациенток, кроме больных, которые могли в адьювантном или неоадьювантном режиме получить системную терапию. Исследование не продемонстрировало преимуществ иммунотаргетной терапии перед терапией карбоплатином и паклитакселом в первой линии в популяции в целом [23].

При этом особенно интересна группа пациенток, получивших предшествующую системную терапию (адьювантную/неоадьювантную), доля которых составила 15 % в pMMR/MSS-подгруппе. В группе ленватиниба и пембролизумаба мВБП составила 12,5 мес и 8,3 мес — в подгруппе лечения карбоплатином и паклитакселом, при этом рост мВБП составил 40 %, разница статистически достоверна. Также отмечена тенденция роста общей выживаемости (мОВ в группе ленватиниба и пембролизумаба составила 34,2 мес

против 21,1 мес в группе карбоплатина и паклитаксела), но различия не достигли достоверности [23].

Суммируя данные исследований 309 и LEAP-001, можно сделать вывод о том, что пациентка с рMMR/MSS-опухолью, получившая ранее системную терапию, получит большую клиническую пользу при более раннем назначении терапии. Кроме того, при прогрессировании заболевания на фоне терапии левнатинибом и пембролизумабом можно повторить платиносодержащую терапию. При этом при лечении рMMR/MSS-опухолей у данной категории пациенток, получивших предшествующую системную терапию, объективный ответ составил 60 % в исследовании LEAP-001 и 32 % в исследовании 309 у смешанной группы пациенток, получавших лечение левнатинибом и пембролизумабом в первой линии после предшествующей адъювантной терапии и во второй линии [21, 23].

Профиль безопасности терапии левнатинибом и пембролизумабом в исследовании LEAP-001 сопоставим с профилем нежелательных явлений левнатиниба и пембролизумаба по данным исследования 309. В целом переносимость терапии исследователями описывалась как хорошая. Качество жизни пациенток ухудшалось и на фоне химиотерапии, и на фоне иммунотаргетной терапии, выраженность ухудшения этого показателя оказалась сопоставимой [23].

Таким образом, комбинация левнатиниба и пембролизумаба продемонстрировала клиническую эффективность в первой линии после предшествующей системной терапии в неадъювантном или адъювантном режиме для лечения рMMR/MSS-РЭ. Эта популяция пациенток изучалась в исследованиях 309 и LEAP-001, величины частоты объективного ответа и мВБП были выше в первой линии терапии, чем при использовании во второй линии, а МОВ в первой линии лечения таких пациенток демонстрировала тенденцию к росту.

Рак эндометрия: объем и место диагностических исследований с точки зрения морфолога

Действующая классификация наиболее распространенного типа РЭ, эндометриальной карциномы, предполагает использование молекулярной классификации, что, согласно Всемирной организации здравоохранения, является важным этапом диагностики РЭ [24]. В настоящее время выделяют 4 подтипа РЭ:

- *POLE*-ультрамутированная карцинома эндометрия;
- РЭ с дефицитом MMR (dMMR);
- РЭ с мутациями *p53*;
- РЭ, не имеющий специфического молекулярного профиля.

Исследования на мутации *POLE* (хотспот мутации в экзонуклеазном домене), иммуногистохимическое

исследование для определения статуса MMR и иммуногистохимическое исследование для определения статуса *p53* строго рекомендуются для улучшения морфологической оценки вне зависимости от гистологического типа опухоли [25].

При сопоставлении клинических портретов и молекулярных характеристик имеется корреляция. Так, для *POLE*-ультрамутированного подтипа характерны молодой возраст пациенток и хороший прогноз, для MMR-дефицитного — в ряде случаев ассоциация с синдромом Линча и промежуточный прогноз, для *p53*-мутантного — манифестация на поздних стадиях и плохой прогноз, для неспецифического молекулярного подтипа — высокий индекс массы тела и прогноз от промежуточного к хорошему.

К использованию молекулярной классификации нужно подходить, учитывая механизм формирования мутаций. Так, нарушение функционирования ДНК-полимеразы эпсилон (*POLE*) характеризуется множественными повреждениями ДНК, что отражено в названии этого типа РЭ — «*POLE*-ультрамутированный». При этом возникшая мутация *p53*, драйверная в случаях серозного рака, здесь становится пассажирской, не внося вклада в ухудшение прогноза [26].

Широкому использованию молекулярной классификации мешала плохая доступность секвенирования нового поколения — основного метода диагностики мутаций в гене *POLE*. Однако в настоящее время Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать исследование 5 «горячих» точек, что в 98 % случаев позволяет выявлять нарушения в гене *POLE* [26]. Таким доступным методом может стать полимеразная цепная реакция. Набор реагентов, производимых в России, в начале 2025 г. находится в процессе регистрации.

Для РЭ частота встречаемости мутации *POLE* остается высокой при выявлении ее в гистологически кажущихся агрессивными опухолях [27]. Возможно определение *POLE*-мутации еще на этапе исследования соскоба эндометрия [26].

Значимой системой репарации ДНК является MMR (mismatch repair). При ее повреждении мутация *p53* тоже носит характер пассажирской, не влияющей на клинический исход [26], а сам подтип с дефицитом системы репарации, dMMR, называется гипермутированным, поскольку количество невосстановленных из-за повреждения системы репарации участков ДНК значительно.

Нарушение MMR, проявляющееся выпадением экспрессии одного из 4 белков этой системы (MSH6, MSH2, PMS2, MLH1), происходит на раннем этапе онкогенеза, что может быть зафиксировано уже при атипичной гиперплазии эндометрия [28].

Следующий тип РЭ — *p53*-мутантный вариант. Исходя из определения, данный агрессивный молекулярный

подтип не должен содержать мутацию *POLE* или нарушения MMR. На светооптическом уровне может проявляться как агрессивной формой РЭ (серозным, светлоклеточным, недифференцированным раком, карциносаркомой), так и эндометриоидным, причем в том числе с морфологической картиной low grade [29].

Еще один тип РЭ, называемый в англоязычной литературе «неспецифицированный», т. е. не имеющий специфического молекулярного профиля, характеризуется наличием *p53* «дикого» типа и разделяется на 2 подтипа в зависимости от наличия/отсутствия эстрогеновых рецепторов.

HER2-гиперэкспрессия чаще встречается при *p53*-мутантном РЭ. The National Comprehensive Cancer Network рекомендует проверять *p53*-мутантный РЭ на наличие гиперэкспрессии HER2 независимо от гистологического варианта опухоли. Метод диагностики — иммуногистохимический, рекомендована дополнительная проверка методом флуоресцентной гибридизации *in situ* при сомнительном результате иммуногистохимического исследования [25].

По нашему мнению, исследование dMMR, мутаций *p53* и *POLE* (методом полимеразной цепной реакции) необходимо выполнять одновременно, а интерпретацию результатов — последовательно, от *POLE*-мутации через dMMR и заканчивая *p53*-мутацией, при негативном результате переходя к интерпретации следующего шага. Данные исследования позволяют повысить достоверность морфологической диагностики РЭ и оптимизировать тактику лечения пациенток.

Консенсус экспертов: клиническое значение комбинированной иммунотаргетной терапии при лечении рака эндометрия в России

Основные принципы применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба для лечения РЭ показана после 1 режима терапии (как правило, комбинации карбоплатина и паклитаксела), проведенного в любых условиях (неoadъювантное, адъювантное лечение или первая линия) при MSS/pMMR-РЭ.

Клинические показания к применению для лечения MSS/pMMR-РЭ:

- в первой линии лечения при рецидиве/прогрессировании РЭ после ранее выполненной полной циторедукции III–IV стадий и проведенной адъювантной системной терапии (как правило, комбинации паклитаксела и карбоплатина). В этом случае комбинация ленватиниба и пембролизумаба является предпочтительным режимом лечения;
- во второй линии лечения:
 - после 1 линии (как правило, комбинации паклитаксела и карбоплатина) при отсутствии предшествующей адъювантной системной те-

рапии и прогрессирования заболевания после 12 мес;

- после 1 линии (как правило, комбинации паклитаксела и карбоплатина), когда при наличии остаточной опухоли при III–IV стадии происходит прогрессирование заболевания во время или в течение 12 мес после окончания адъювантной терапии (которая ретроспективно оценивается как первая линия терапии).

Приоритетность применения в первой линии в зависимости от длительности бесплатинового интервала.

Максимальная клиническая польза (на основании повышения мВБП и мОВ) достигается при лечении рецидивов в течение первого года после терапии карбоплатином и паклитакселом. В этих условиях комбинация ленватиниба и пембролизумаба обладает приоритетным значением. Применение ленватиниба и пембролизумаба рекомендуется при прогрессировании заболевания после 1 года с момента окончания терапии карбоплатином и паклитакселом (на основании повышения мВБП и тенденции к повышению мОВ).

Последующие линии терапии. Анти-HER2-терапия является опцией последующей терапии после иммунотерапии и иммунотаргетной терапии.

Практические рекомендации. Применение в первой линии терапии. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба используется в первой линии лечения MSS/pMMR-РЭ исключительно после предшествующей неoadъювантной или адъювантной системной терапии.

Иммуногистохимическая диагностика. Целесообразно проведение определения dMMR/MSI в опухолевых клетках в качестве части молекулярной диагностики РЭ. Его необходимо выполнять на этапе первичной диагностики РЭ с целью определения прогноза и выбора тактики лечения. При *p53*-мутантном РЭ целесообразно определение экспрессии HER2.

Определение dMMR/MSI в опухолевых клетках на этапе первичной диагностики РЭ необходимо выполнять всем пациенткам.

У пациенток, уже наблюдающихся по поводу РЭ, при возникновении рецидива и необходимости проведения дальнейшей противоопухолевой терапии целесообразно определение dMMR/MSI в опухолевых клетках.

По мнению экспертов, комбинация ленватиниба и пембролизумаба для лечения РЭ показана после 1 режима терапии (как правило, комбинации карбоплатина и паклитаксела), проведенного в любых условиях: неoadъювантное, адъювантное лечение или первая линия при MSS/pMMR-РЭ. Оптимальная клиническая стратегия предусматривает раннее определение dMMR/MSI-статуса в опухолевых клетках как неотъемлемую часть молекулярной диагностики на этапе первичной диагностики РЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 250 p. (In Russ.)
2. Gao S., Wang J., Li Z. et al. Global Trends in incidence and mortality rates of endometrial cancer among individuals aged 55 years and above from 1990 to 2021: An analysis of the global burden of disease. *Int J Womens Health* 2025;17:651–62. DOI: 10.2147/IJWH.S499435
3. Getz G., Gabriel S.B., Cibulskis K. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113
4. Di Dio C., Bogani G., Di Donato V. et al. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2023;169:27–33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.11.031
5. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
6. Gordhandas S., Zamarrelli W.A., Rios-Doria E.V. et al. Current evidence-based systemic therapy for advanced and recurrent endometrial cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2023;21(2):217–26. DOI: 10.6004/jnccn.2022.7254
7. Clarke M.A., Devesa S.S., Harvey S.V., Wentzensen N. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrioid cancers. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1895–908. DOI: 10.1200/JCO.19.00151
8. Кедрова А.Г., Беришвили А.И., Греян Т.А. Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):72–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
Kedrova A.G., Berishvili A.I., Greyan T.A. Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced uterine cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(3):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
9. Румянцев А.А., Протасова А.Э., Гречкина А.А. и др. Эффективность и безопасность левнатиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные продолженного исследования реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):111–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118
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. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):111–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118
10. American Cancer Association. Cancer facts & figures 2023. Atlanta Am Cancer Soc 2023:1–4. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>.
11. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком тела матки. Злокачественные опухоли 2013;2013:149–58. Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with uterine cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2013;2013:149–58. (In Russ.)
12. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2–1):242–56. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-14
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2020;10(3s2–1):242–56. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-14
13. 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. Доступно по: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-06.pdf.
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Uterine body cancer and uterine sarcomas. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):165–88. Available at: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-06.pdf. (In Russ.).
14. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. Uterine body cancer and uterine sarcomas: clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2024. (In Russ.).
15. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: A structured literature review. *J Oncol* 2020. DOI: 10.1155/2020/1807929
16. Eskander R.N., Sill M.W., Beffa L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: Overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med* 2025;31:1539–46. DOI: 10.1038/s41591-025-03566-1
17. Scott B. Advancements in endometrial cancer research in 2024. *EMJ Oncol* 2024;13(Suppl):2–13. DOI: 10.33590/emjoncol/11000026
18. 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
19. Fleming G.F. Second-line therapy for endometrial cancer: The need for better options. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3535–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.7225
20. 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
21. 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
22. Marth C., Moore R.G., Bidzinski M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: Primary results of the phase 3 ENGOT-en9/LEAP-001 study. *Int J Gynecol Cancer* 2024. DOI: 10.1136/ijgc-2024-esgo.1115
23. Marth C., Tarnawski R., Tyulyandina A. et al. Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib *versus*

- chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: ENGOT-en9/LEAP-001. *Int J Gynecol Cancer* 2022. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003017
24. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. World Heal Organ Classif Tumours 2014.
 25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
 26. León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K. et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250(3):323–35. DOI: 10.1002/path.5372
 27. Yu S., Sun Z., Zong L. et al. Clinicopathological and molecular characterization of high-grade endometrial carcinoma with *POLE* mutation: A single center study. *J Gynecol Oncol* 2022;33(3):e38. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e38
 28. Jumaah A.S., Al-Haddad H.S., Salem M.M. et al. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Pathol Transl Med* 2021;55(3):202–11. DOI: 10.4132/JPTM.2021.02.19
 29. Momeni-Boroujeni A., Dahoud W., Vanderbilt C.M. et al. Clinicopathologic and genomic analysis of TP53-mutated endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2021;27(9):2613–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4436

Вклад авторов

В.М. Нечушкина, С.В. Хохлова, Д.А. Носов, Е.А. Ульрих, Л.А. Коломиец, А.А. Румянцев, Г.А. Раскин: написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

V.M. Nechushkina, S.V. Khokhlova, D.A. Nosov, E.A. Ulrikh, L.A. Kolomiets, A.A. Rummyantsev, G.A. Raskin: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Нечушкина / V.M. Nechushkina: <https://orcid.org/0000-0002-1855-9692>

С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>

Д.А. Носов / D.A. Nosov: <https://orcid.org/0000-0001-8415-5197>

Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

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

Г.А. Раскин / G.A. Raskin: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.