

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-00-00>

Современные подходы к первой линии терапии рака эндометрия: роль комбинации ленватиниба и пембролизумаба

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. Аккуратова, 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 drnечushkina@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 (dMMR), 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 лекарственной терапии. Экспертный консенсус подчеркивает необходимость тестирования на dMMR/MSI для всех пациенток при первичной диагностике РЭ и целесообразность как можно более раннего 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

Для цитирования: Нечушкина В.М., Хохлова С.В., Носов Д.А. и др. Современные подходы к первой линии терапии рака эндометрия: роль комбинации лenvатиниба и пембролизумаба. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):127–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-00-00>

Current approaches to first-line therapy for endometrial cancer: the role of lenvatinib and pembrolizumab combination therapy

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 (dMMR), 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 systemic therapy. Expert consensus highlights the necessity of testing all patients for dMMR/MSI at initial EC diagnostics and supports the early use of immunotargeted therapy with lenvatinib and pembrolizumab already in the 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

For citation: Nechushkina V.M., Khokhlova S.V., Nosov D.A. et al. Current approaches to first-line therapy for endometrial cancer: the role of lenvatinib and pembrolizumab combination therapy. Опухоли женской репродуктивной системы = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):127–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-00-00>

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в России. За последнее время наблюдается значительный рост как заболеваемости (с 22 242 случаев в 2013 г. до 29 233 случаев в 2023 г.), так и смертности от данной патологии (с 6 648 случаев в 2013 г. до 7 097 случаев

в 2023 г.) [1]. Вопреки тенденции к снижению летальности, наблюдаемой при большинстве солидных опухолей, смертность от РЭ растет [2].

Появление молекулярной классификации The Cancer Genome Atlas стало началом индивидуализации лечения РЭ [3]. Использование такого биомаркера как MMR

(mismatch repair, репарация неспаренных оснований) привело к широкому применению иммунотерапии в лечении РЭ. Это фактически открыло эру иммунотерапии РЭ [4].

На основании результатов исследования GOG-0209, которые были впервые опубликованы в 2012 г., стандартом лечения 1-й линии при рецидивирующем и распространенном РЭ стала химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины (обычно карбоплатина в сочетании с паклитакселом) [5, 6]. Однако результаты лечения пациенток с распространенным и метастатическим РЭ при применении стандартной ХТ остаются неудовлетворительными: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет только 18 % [7].

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба после предшествующей платиносодержащей ХТ была одобрена к применению в России в 2020 г. для лечения РЭ с MMR-профицитом (pMMR)/микросателлитной стабильностью (MSS) [8, 9]. В последующем исследовании LEAP-001, в которое были включены и пациентки, получавшие ранее адъювантную или неoadъювантную ХТ, комбинация ленватиниба с пембролизумабом сравнивалась со стандартным режимом паклитаксела с карбоплатином в 1-й линии терапии. В подгрупповом анализе в группе с адъювантной/неoadъювантной ХТ было продемонстрировано достоверное преимущество комбинации пембролизумаба с ленватинибом в сравнении с паклитакселом и карбоплатином, что подтвердило эффективность раннего начала иммунотаргетной терапии.

С целью разрешения противоречий в лечении распространенного РЭ, повышения качества лекарственного лечения пациенток с данной патологией проведен экспертный совет по лечению распространенного РЭ. Настоящий обзор охватывает современные подходы к 1-й линии лечения РЭ, роль диагностического алгоритма (включая молекулярное тестирование) в выборе лечения и представляет экспертный консенсус по применению ленватиниба на начальных этапах терапии.

Первая линия лечения рака эндометрия

Комбинация карбоплатина и паклитаксела заняла место стандарта терапии 1-й линии при РЭ в 2013 г. [10]. При этом стандарта 2-й и последующих линий не было. До 2018 г. практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2-ю и последующие линии лечения описывали так: «Прогрессирование РЭ после ХТ 1-й линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к противоопухолевым средствам» [11]. Появление иммунотерапии пембролизумабом при дефиците репарации неспаренных оснований (dMMR)/микросателлитной нестабильности (MSI) и комбинации ленватиниба и пембролизумаба при pMMR/MSS открыло нехимиотерапевтические опции лечения РЭ [11].

В действующих практических рекомендациях RUSSCO представлены более широкие возможности лечения РЭ по сравнению с рекомендациями Минздрава России.

Первая линия лечения:

- комбинация паклитаксела, карбоплатина и пембролизумаба с последующей поддерживающей терапией пембролизумабом для всех пациенток;
- режимы лечения при dMMR/MSI:
 - комбинация паклитаксела, карбоплатина и атезолизумаба с последующей поддерживающей терапией атезолизумабом;
 - комбинация паклитаксела, карбоплатина и дурвалумаба с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом [12];
- режимы лечения при pMMR/MSS:
 - комбинация паклитаксела, карбоплатина и дурвалумаба с последующей поддерживающей терапией комбинацией дурвалумаба и олапариба [12];
 - комбинация ленватиниба и пембролизумаба (при прогрессировании в течение 6 мес после окончания адъювантной ХТ).

Первая линия терапии проводится:

- при III–IV стадии заболевания и наличии остаточной опухоли после хирургического лечения;
- при прогрессировании процесса у пациентки, не получавшей ранее лекарственную терапию;
- при рецидивирующем РЭ без предшествующей ХТ, за исключением случаев адъювантной/неoadъювантной терапии.

Если после адъювантной/неoadъювантной ХТ (как правило, платиносодержащей) прошло >12 мес, возможно повторить режим на основе препаратов платины. Для оценки полноты циторедукции рекомендуется выполнение компьютерной томографии органов малого таза и брюшной полости с контрастированием перед началом лекарственного лечения. Для оценки распространения диссеминированного РЭ рекомендуется выполнять компьютерную томографию органов малого таза, живота, грудной клетки с контрастированием. Магнитно-резонансная томография органов малого таза не имеет преимуществ перед компьютерной томографией для оценки больных после операции и контроля динамики болезни при проведении лекарственного лечения.

Вторая линия лечения рака эндометрия

Вторая линия лечения включает как предпочтительные режимы ленватиниб с пембролизумабом при pMMR/MSS и монотерапию пембролизумабом при dMMR/MSI.

Рекомендации Минздрава России более консервативны в отношении комбинаций иммунотерапевтических препаратов [13]:

- в 1-й линии комбинация паклитаксела, карбоплатина и пембролизумаба возможна только для dMMR/MSI-опухолей;
- во 2-й линии при rMMR/MSS применяется комбинация леватиниба и пембролизумаба, при dMMR/MSI — монотерапия пембролизумабом. Оба режима вынесены в начало списка возможных опций 2-й линии лечения РЭ.

Следует отметить, что частота dMMR/MSI при РЭ составляет около 25 %, частота rMMR/MSS — около 75 %.

Исследование NRG-GY018, где в 1-й линии терапии изучалось добавление пембролизумаба к ХТ всем пациенткам с III–IV стадией или при рецидиве РЭ, продемонстрировало улучшение результатов лечения при применении комбинации пембролизумаба и ХТ в подгруппе dMMR/MSI-опухолей: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе пембролизумаба и ХТ не была достигнута, а в группе ХТ составила 8,3 мес (95 % доверительный интервал 6,5–12,3 мес). В подгруппе rMMR/MSS-опухолей медиана ВБП в группе пембролизумаба и ХТ составила 13,1 мес по сравнению с 8,7 мес в группе ХТ (95 % доверительный интервал 0,44–0,74). Данные по медиане ОВ на момент анализа были незрелыми [14].

При лечении dMMR/MSI-РЭ комбинациями достарлимаба с карбоплатином и паклитакселом, и дурвалумаба с карбоплатином и паклитакселом и последующей поддерживающей терапией дурвалумабом и олапарибом было продемонстрировано увеличение медианы ВБП, получение зрелых данных по медиане ОВ ожидается [15]. При лечении dMMR/MSI-РЭ комбинацией атезолизумаба и ХТ медиана ВБП не была достигнута, а в группе ХТ составила 6,9 мес, при этом медиана ОВ в подгруппе комбинации атезолизумаба и ХТ не была достигнута, а в подгруппе ХТ составила 25,7 мес; при лечении rMMR/MSS-РЭ комбинация атезолизумаба и ХТ не увеличила ни медиану ВБП, ни медиану ОВ [16].

Во 2-й линии лечения выделены предпочтительные режимы: леватиниб и пембролизумаб для rMMR/MSS-популяции и монотерапия пембролизумабом для dMMR/MSI-популяции. При этом оставлена возможность возврата к платиносодержащей терапии при сохранении платиночувствительности. Концепция платиночувствительности подробно изучена при раке яичников. При РЭ мы располагаем небольшими ретроспективными данными, поддерживающими эту концепцию [13].

Применение комбинации леватиниба и пембролизумаба при РЭ ограничено только 2-й линией. Данную комбинацию можно применять при наличии предшествующей системной терапии в любом режиме: неоадьювантном или адьювантном, что предполагает использование комбинации леватиниба и пембро-

лизумаба и в качестве 1-й линии терапии при rMMR/MSS-РЭ [17].

Комбинация леватиниба и пембролизумаба стала стандартом для лечения rMMR/MSS-опухолей после 1 режима системной терапии после того, как в исследовании II фазы была продемонстрирована частота объективного ответа 36 % [18]. В исследовании III фазы была показана сопоставимая эффективность: частота объективного ответа при rMMR/MSS-опухолях составила 32 % [19]. Для сравнения: ХТ в той же клинической ситуации приводит к достижению объективного ответа в 10–20 % случаев [20]. Кроме того, было продемонстрировано увеличение медианы ВБП до 6,6 мес в группе пембролизумаба и леватиниба против 3,8 мес в группе ХТ, а медиана ОВ достигла 17,4 мес по сравнению с 12 мес в группе ХТ [19]. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что все подгруппы пациенток независимо от возраста и гистологического типа опухоли получили клиническую пользу от назначения данной комбинации при сохранении качества жизни.

Следующим этапом изучения комбинации леватиниба и пембролизумаба стало исследование III фазы LEAP-001, задачей которого была попытка замены комбинации карбоплатина и паклитаксела комбинацией леватиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения РЭ [21]. В исследование включались пациентки, не получавшие ранее ХТ. Исключение составили пациентки, которые получали ее в адьювантном или неоадьювантном режиме. Исследование не продемонстрировало преимуществ иммунотаргетной терапии перед ХТ карбоплатином и паклитакселом в 1-й линии лечения в популяции в целом [22]. Однако особенно интересна группа пациенток, получивших предшествующую системную терапию (адьювантную/неоадьювантную), доля которых составила 15 % в подгруппе rMMR/MSS-РЭ. Медиана ВБП у этих пациенток составила 12,5 мес в группе леватиниба и пембролизумаба и 8,3 мес в группе карбоплатина и паклитаксела (различия статистически значимы). В этой же подгруппе отмечена тенденция к росту ОВ: медиана ОВ в группе леватиниба и пембролизумаба составила 34,2 мес против 21,1 мес в группе карбоплатина и паклитаксела (различия не достигли статистической значимости) [22].

Суммируя данные исследований LEAP-001 и 309, можно сделать вывод о том, что при rMMR/MSS-РЭ пациентка, получившая ранее ХТ, получит большую клиническую пользу при более раннем назначении терапии леватинибом и пембролизумабом. При rMMR/MSS-РЭ у пациенток, получивших ХТ, объективный ответ составил 60 % по данным исследования LEAP-001 и 32 % по данным исследования 309 (в смешанной группе пациенток, получивших леватиниб и пембролизумаб в 1-й линии после предшествующей адьювантной терапии, а также во 2-й линии) [19, 22].

Профиль безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в исследованиях LEAP-001 и 309 сопоставим. В целом переносимость терапии описывалась исследователями как хорошая. Качество жизни пациенток ухудшалось и на фоне ХТ, и на фоне иммунотаргетной терапии, ухудшение было сопоставимым [22].

Таким образом, комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала клиническую эффективность в 1-й линии лечения pMMR/MSS-PЭ после предшествующей неоадьювантной или адьювантной ХТ. Эта популяция пациенток изучалась в исследованиях 309 и LEAP-001, и величина объективного ответа и медиана ВБП были выше при использовании комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии, чем во 2-й.

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

Действующая классификация наиболее частого варианта РЭ — эндометриоидной аденокарциномы предполагает использование молекулярной классификации, что, согласно Всемирной организации здравоохранения, является важным этапом диагностики РЭ [23]. В настоящее время выделяют 4 молекулярных подтипа РЭ:

- *POLE*-ультрамутированный;
- с dMMR;
- с мутациями гена белка p53;
- не имеющий специфического молекулярного профиля.

Исследование мутаций в гене *POLE* (хот-спот-мутации в экзонуклеазном домене), иммуногистохимическое исследование для определения MMR и p53 строго рекомендуются для повышения качества морфологической диагностики независимо от гистологического типа опухоли [24].

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

К использованию молекулярной классификации нужно подходить, учитывая механизм формирования мутаций. Так, нарушение функционирования полимеразы эpsilon (*POLE*) характеризуется множественными повреждениями ДНК, что отражено в названии этого типа РЭ — «*POLE*-ультрамутированный». При этом возникшая мутация гена белка p53, драйверная в случаях серозного рака, здесь становится

пассажи́рской, не внося вклада в ухудшение прогноза [25].

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 проводить исследование 5 «горячих точек», что позволяет выявить 98 % мутаций в гене *POLE* [25]. Таким доступным методом может стать полимеразная цепная реакция. Набор реагентов, производимых в России, в начале 2025 г. находится в процессе регистрации.

Частота мутаций *POLE* остается высокой при анализе опухолей, кажущихся агрессивными при стандартном гистологическом исследовании [26]. Определение мутаций *POLE* возможно на этапе исследования соскоба эндометрия [25].

Значимой системой репарации ДНК является MMR. При ее повреждении мутации гена белка p53 тоже носят характер пассажирских, не влияющих на клинический исход [25]. Сам подтип РЭ с dMMR называется гипермутированным, потому что количество невосстановленных из-за повреждения системы репарации участков 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 атипической гиперплазии эндометрия [27].

p53-мутантный РЭ, исходя из определения, не должен содержать мутацию *POLE* или нарушения MMR. На светооптическом уровне этот агрессивный подтип может проявляться как серозным, светлоклеточным, недифференцированным раком, карциносаркомой, так и эндометриоидной аденокарциномой, в том числе low grade [28].

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

HER2-гиперэкспрессия чаще встречается при p53-мутантном РЭ. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендует исследовать HER2 при любом p53-мутантном РЭ независимо от гистологического типа опухоли. Используется иммуногистохимическое исследование, при его сомнительном результате проводят флуоресцентную гибридизацию *in situ* [24].

По нашему мнению, исследование dMMR, мутаций гена белка p53 и *POLE* (методом полимеразной цепной реакции) необходимо выполнять одновременно. Интерпретацию результатов нужно проводить последовательно: 1) мутации *POLE*; 2) dMMR; 3) мутации

p53. К интерпретации следующего шага переходят при отрицательном результате предыдущего. Данные исследования позволяют повысить достоверность морфологической диагностики РЭ и оптимизировать тактику лечения.

Мнение экспертов: клиническое значение комбинированной иммунотаргетной терапии при раке эндометрия в России

Клинические показания к применению комбинации ленватиниба с пембролизумабом для лечения MSS/pMMR-РЭ:

1. В 1-й линии лечения при прогрессировании РЭ III–IV стадий после ранее выполненной полной циторедукции и адъювантной/неоадъювантной ХТ (как правило, комбинацией паклитаксела и карбоплатина) вне зависимости от времени от окончания ХТ.
2. Во 2-й линии лечения при прогрессировании на фоне или после 1-й линии терапии (как правило, комбинацией паклитаксела и карбоплатина) независимо от интервала после окончания 1-й линии РЭ.

Практические рекомендации по применению ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения. Ленва-

тиниб и пембролизумаб используются в 1-й линии лечения MSS/pMMR-РЭ исключительно после предшествующей неоадъювантной или адъювантной системной терапии.

Иммуногистохимическая диагностика. Целесообразно определение MMR-статуса опухолевых клеток в рамках молекулярной диагностики РЭ. Это исследование необходимо выполнять на этапе первичной диагностики с целью определения прогноза и выбора тактики лечения.

Определение MMR-статуса необходимо выполнять всем пациенткам.

У пациенток, наблюдающихся по поводу РЭ, определение MMR-статуса показано при прогрессировании заболевания и необходимости дальнейшей противоопухолевой терапии.

По мнению экспертов, комбинация ленватиниба и пембролизумаба при pMMR/MSS-РЭ показана после 1 режима лечения (как правило, комбинацией карбоплатина и паклитаксела), проведенного в любых условиях (неоадъювантное, адъювантное лечение или 1-я линия). Оптимальная клиническая стратегия предусматривает раннее определение MMR-статуса опухолевых клеток 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: MNIIO 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., Zamarinelli 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., Грея 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 systemy = 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 ленватиниба 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 systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):111–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118
10. 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. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2013;2013:149–58. (In Russ.)
11. 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. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2020;10(3s2–1):242–56. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-14
 12. 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. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2024;14(3s2):165–88. Available at: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-06.pdf. (In Russ.).
 13. 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.).
 14. 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
 15. Scott B. Advancements in endometrial cancer research in 2024. *EMJ Oncol* 2024;13(Suppl):2–13. DOI: 10.33590/emjoncol/11000026
 16. Colombo N., Biagioli E., Harano K. et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(9):1135–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00334-6
 17. 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 reproductivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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.
 24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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. Rumyantsev, 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. Rumyantsev: <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.