

Отдаленные результаты иммунотаргетной терапии в лечении рецидивирующего рака эндометрия

Л.А. Коломиец^{1, 2}, М.Н. Стахеева^{1, 2}, А.А. Мальцева¹, Н.А. Ермак¹, Л.А. Таширева¹, М.О. Очиров¹,
О.Н. Чуруксаева¹, А.Б. Виллерт¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

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

Контакты: Лариса Александровна Коломиец kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Введение. Рак эндометрия (РЭ) является одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. В течение длительного времени результаты лечения рецидивирующего РЭ оставались неудовлетворительными: при стандартной комбинированной химиотерапии на основе платины 5-летняя выживаемость этих больных не превышает 18 %. В настоящее время происходит значительная трансформация лечения РЭ, и прежде всего это связано с появлением молекулярной классификации. Исследования в области иммунотерапии позволили разработать высокоэффективную терапевтическую опцию (пембролизумаб с ленаватинибом) при прогрессирующем микросателлитно-стабильном/ММР-профицитном (MMS/pMMR) РЭ, что обуславливает необходимость оценки отдаленных результатов ее применения и параметров, влияющих на ее эффективность.

Цель исследования – оценить отдаленные результаты иммунотаргетной терапии (ИТТ) при прогрессирующем MMS/pMMR-РЭ с определением клинико-морфологических параметров, влияющих на ее эффективность.

Материалы и методы. В исследовании анализировались данные 60 пациенток с прогрессирующим MMS/pMMR-РЭ, получивших ИТТ в онкологических диспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России. Анализ показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился с применением метода Каплана–Мейера; при этом под ВБП понималось время от начала ИТТ до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние изучаемых клинико-морфологических параметров на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Оценку различий в подгруппах больных, которые были разделены с учетом медианы ВБП, проводили с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости ($p < 0,05$).

Результаты. Показано, что медиана ВБП у больных прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, составляет 12,6 мес, нижний квартиль – 5 мес, верхний квартиль – 28,1 мес. В группе пациенток, у которых прогрессирование заболевания наступило ранее 12,6 мес, у 25 % данное событие наступило в течение 2,57 мес, а у 75 % – в течение 6 мес, медиана времени до прогрессирования составила 4,05 мес. В группе пациенток, переживших 12,6 мес без прогрессирования заболевания, выявлен лишь 75 % квартиль, который равнялся 16 мес. Медиана ВБП не была достигнута. Были выявлены клинико-морфологические параметры, влияющие на эффективность ИТТ.

Выводы. ИТТ в настоящее время является перспективной опцией, позволяющей осуществлять долговременный контроль над прогрессирующим РЭ после платиносодержащей химиотерапии.

Ключевые слова: прогрессирующий MMS/pMMR-рак эндометрия, иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, ленаватиниб, отдаленный результат, предиктор эффективности

Для цитирования: Коломиец Л.А., Стахеева М.Н., Мальцева А.А. и др. Отдаленные результаты иммунотаргетной терапии в лечении рецидивирующего рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):112–20. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-112-120>

Long-term outcomes of immunotargeted therapy in the treatment of advanced endometrial cancer

L.A. Kolomiets^{1, 2}, M.N. Stakheeva^{1, 2}, A.A. Maltseva¹, N.A. Ermak¹, L.A. Tashireva¹, M.O. Ochirov¹,
O.N. Churuksaeva¹, A.B. Villert¹

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

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

Contacts: Larisa Aleksandrovna Kolomiets kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Background. Endometrial cancer (EC) is a significant global health problem. Treatment outcomes for recurrent EC have long been unsatisfactory: with standard platinum-based combination chemotherapy, the 5-year survival rate for these patients does not exceed 18 %. EC treatment is currently undergoing significant transformation, primarily due to the advent of molecular classification. Immunotherapy research has led to the development of a highly effective therapeutic option (pembrolizumab with lenvatinib) for advanced microsatellite-stable/MMR-proficient (MMS/pMMR) EC, necessitating the evaluation of long-term outcomes and parameters affecting its efficacy.

Aim. To evaluate the long-term outcomes of immunotargeted therapy (ITT) for advanced MMS/pMMR EC and to identify clinical and morphological parameters affecting its efficacy.

Materials and methods. The study analyzed data from 60 patients with advanced MMS/pMMR EC received ITT in oncological dispensaries in Siberia and the Russian Far East. Progression-free survival (PFS) was analyzed using the Kaplan–Meier method, with PFS defined as the time from the ITT initiation until disease progression or death against the background of treatment. The influence of the selected clinical and morphological parameters on PFS was assessed using the *log-rank* test. Differences in patient subgroups divided by median PFS were assessed using the Mann–Whitney test for independent samples (quantitative variables) and Fisher’s exact test (qualitative variables). Differences were considered statistically significant when the significance level was reached ($p < 0.05$)

Results. The median PFS in patients with advanced EC who received ITT was 12.6 months, with the lower quartile was 5 months and the upper quartile was 28.1 months. Among patients who had disease progression before 12.6 months, 25 % had progression within 2.57 months, and 75 % had progression within 6 months. The median time to progression was 4.05 months. Among patients who survived 12.6 months without disease progression, only the 75 % quartile, which was 16 months, was identified. The median PFS was not reached. Clinical and morphological parameters influencing the efficacy of ITT were identified.

Conclusion. ITT is currently a promising option for long-term control of advanced EC after platinum-based chemotherapy.

Keywords: advanced MMS/pMMR endometrial cancer, immunotargeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, long-term outcome, efficacy predictor

For citation: Kolomiets L.A., Stakheeva M.N., Maltseva A.A. et al. Long-term outcomes of immunotargeted therapy in the treatment of advanced endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):112–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-112-120>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) является одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. В мировой структуре онкологической заболеваемости женщин он занимает 6-е место с удельным весом 4,5 % [1]. В России по состоянию на 2023 г. РЭ является 3-й по частоте (8 %) локализацией рака среди женского населения [2]. Вопреки тенденции снижения летальности, наблюдаемой при большинстве солидных опухолей (соотношение летальности и заболеваемости), смертность от РЭ не снижается, что связано прежде всего с малой эффективностью существующих методов противорецидивной терапии [3, 4]. Используемая в клинической практике лекарственная терапия рецидивирующего РЭ имеет ограниченную эффективность. Гормональная и химиотерапия демонстрируют эффект только у 30 % больных, причем медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни составляют от 6 до 12 мес соответственно [5]. На основании результатов исследования GOG-0209, которые были впервые опубликованы в 2012 г., стандартом первой линии лечения при рецидивирующем РЭ стала химиотерапия на основе платины (обычно карбоплатин в сочетании с паклитакселом), поскольку из всех ранее изученных

режимов лечения, используемых в рутинной клинической практике, данная комбинация обладает наибольшей эффективностью [6, 7]. Однако результат лечения пациенток с распространенным и метастатическим РЭ остается неудовлетворительным при стандартной комбинированной химиотерапии на основе платины: их 5-летняя выживаемость не превышает 18 % [8].

В настоящее время происходит значительная трансформация лечения РЭ, что прежде всего связано с появлением молекулярной классификации The Cancer Genome Atlas [9], которая нашла отражение в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и консенсусе Европейского общества онкогинекологов, радиотерапевтов, онкологов и патологов (ESGO/ESTRO/ESP) по лечению РЭ [10, 11]. Выделены 4 подтипа РЭ: 1) опухоли с мутацией *POLE* (ДНК-полимеразы эпсилон), обладающие наилучшим прогнозом; 2) опухоли с наличием микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) или дефицитом системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair deficient, dMMR), обладающие промежуточным прогнозом; 3) опухоли с мутацией в гене белка p53, имеющие наихудший прогноз; 4) неспецифический тип

опухолей, не имеющих ни одного признака и обладающий промежуточным прогнозом [12].

Определение статуса MMR/MSI стало важным маркером не только для определения прогноза жизни пациентки, но и для выбора терапии при рецидивирующем РЭ. Было показано, что пациентки с наличием высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H), которая отмечается примерно у 25 % больных РЭ, высокочувствительны к терапии пембролизумабом [13], а также некоторыми другими антагонистами PD-L1/PD-1 [14, 15], а у пациенток с микросателлитной стабильностью (microsatellite stable, MSS), которая встречается в 65 % случаев РЭ, эффективно добавление к пембролизумабу мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора ленватиниба как противорецидивной терапевтической опции. Впервые эффективность этой комбинации была отмечена в исследовании KEYNOTE-146 (Study 111) [16] и подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы Study 309/KEYNOTE-77530 [17]: применение указанных протоколов увеличивает частоту достижения объективного ответа до 38,3 % [16, 18–22]. Учитывая опубликованные результаты исследований, в 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение комбинации пембролизумаба и ленватиниба для лечения пациенток с прогрессирующим РЭ при отсутствии MSI-H или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия [23]. Перспектива дальнейших исследований связана с оценкой длительности эффективности иммунотаргетной терапии (ИТТ) и поиском предикторов, с помощью которых с большой долей вероятности можно выделить группу больных прогрессирующим РЭ с наибольшей потенциальной пользой от данной терапии.

Цель исследования — оценка отдаленных результатов ИТТ при прогрессирующем микросателлитно-стабильном/MMR-профицитном (MMS/pMMR) РЭ с определением клинко-морфологических параметров, влияющих на ее эффективность.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациенток с прогрессирующим MSS/pMMR-РЭ, которые получали ИТТ в онкологических диспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России.

Все пациентки по поводу прогрессирования РЭ получали системную терапию и не были кандидатками на проведение хирургического лечения или лучевой терапии. В 68,3 % случаев пациентки получили 3 и более линии системной химиотерапии. Во всех случаях при генетическом тестировании MSI-H и/или dMMR не выявлены. Анализ основных клинических и мор-

фологических показателей проводился по специально разработанной анкете. Представленные сведения носили деперсонализированный характер. В исследование включались только пациентки, имеющие подписанное информированное добровольное согласие. Все пациентки получали ИТТ согласно зарегистрированной схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 21 день и ленватиниб 20 мг ежедневно перорально. Лечение прекращалось при выявлении прогрессирования заболевания при контрольном обследовании или при обнаружении непереносимой токсичности III–IV степени. Токсичность контролировалась и регистрировалась с использованием шкалы Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 в 1-й день каждого цикла лечения и до конца периода лечения. При необходимости проводилась редукция дозы ленватиниба согласно инструкции к препарату, включавшая пошаговое снижение дозы: 20, 14, 10, 4 мг. Ни в одном случае не было зарегистрировано отмены ленватиниба. Оценка ответа проводилась ежемесячно до прогрессирования заболевания с использованием критериев оценки иммунологически связанного ответа при солидных опухолях (iRECIST). Ответы были классифицированы как полный или частичный ответ, стабильное или прогрессирующее заболевание. Сроки наблюдения составили от 19 до 36 мес. Анализ показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился с применением метода Каплана–Мейера, при этом под ВБП понималось время от начала ИТТ до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние изучаемых клинко-морфологических параметров на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Затем участниц исследования разделили на 2 подгруппы в зависимости от медианы ВБП: 1-ю подгруппу составили пациентки, у которых при проведении ИТТ были отмечены признаки прогрессирования заболевания до достижения медианы ВБП, 2-ю группу — пережившие медиану ВБП без прогрессирования. С целью выявления значимых различий в подгруппах сравнения по охарактеризованным ранее выбранным параметрам использовали критерии Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Проведенное исследование позволило выполнить анализ ВБП у пациенток, получавших ИТТ, а затем на основании анализа клинко-морфологических параметров оценить взаимосвязь данных показателей с эффективностью проводимой ИТТ и представить портрет пациентки, у которой данная терапия была эффективна.

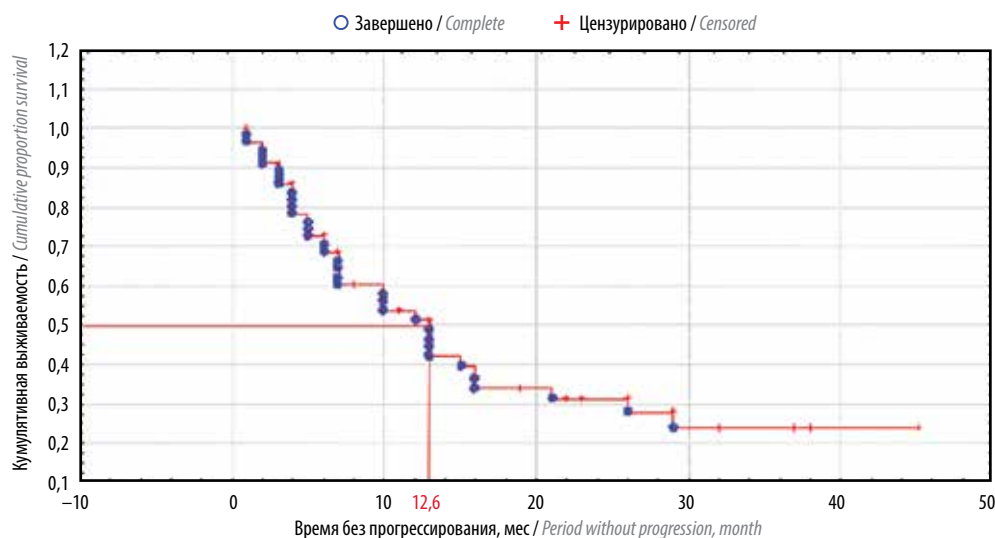


Рис. 1. График кумулятивной безрецидивной выживаемости у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия при проведении иммунотаргетной терапии

Fig. 1. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer during immunotargeted therapy

По результатам анализа медиана ВБП у больных прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, составила 12,6 мес, нижний квартиль – 5 мес, верхний – 28,1 мес (рис. 1).

Далее была проанализирована ВБП в группе пациенток, у которых прогрессирование заболевания наступило ранее 12,6 мес. У 25 % пациенток РЭ прогрессировал в течение 2,57 мес, а у 75 % – в течение 6 мес, медиана времени до прогрессирования составила 4,05 мес (рис. 2).

В группе пациенток, переживших 12,6 мес без прогрессирования заболевания, выявлен лишь 75 % квартиль, который равнялся 16 мес. Медиана ВБП не была достигнута (рис. 3).

Затем было проанализировано влияние клинкоморфологических параметров и особенностей лечения на длительность ВБП в ходе ИТТ. Статистически значимая ассоциация с длительностью ВБП отмечена для таких показателей, как степень дифференцировки опухолевых клеток (G) и локализация очагов в головном мозге ($p = 0,04$ и $0,02$ соответственно) (рис. 4, 5).

Для оценки взаимосвязи клинкоморфологических параметров с длительностью ВБП общая группа пациенток с прогрессирующим РЭ была разделена на 2 подгруппы в зависимости от длительности ответа на ИТТ: 1) пациентки, прожившие 12,6 мес или больше; 2) пациентки, не дожившие до 12,6 мес. Был проведен частотный анализ клинкоморфологических особенностей пациенток обеих подгрупп. Установлено, что пациентки, прожившие 12,6 мес без прогрессирования заболевания на фоне проводимой ИТТ, характеризуются следующими признаками: более молодой возраст, наличие частичного регресса опухоли как максимальный ответ на ИТТ, степень дифференцировки

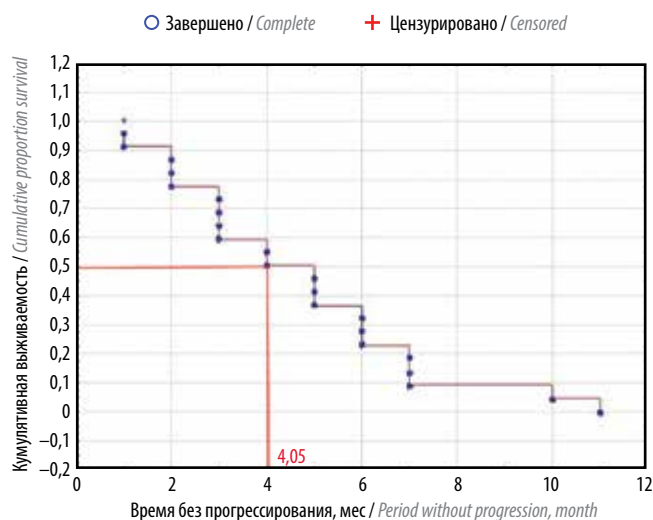


Рис. 2. График кумулятивной безрецидивной выживаемости в группе пациенток, у которых прогрессирование заболевания наступило ранее 12,6 мес
Fig. 2. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with disease progression before 12.6 months

опухоли эндометрия G_{1-2} , наличие единичных таргетных очагов, наличие лимфоваскулярной инвазии в опухоли (табл. 1).

Таким образом, медиана ВБП у пациенток с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, составляет 12,6 мес. Выявлена ассоциация ряда клинкоморфологических параметров, которые можно рассматривать как предикторы назначения ИТТ при прогрессирующем РЭ.

Обсуждение

В настоящее время активно ведется поиск способов повышения эффективности ИТТ у больных прогрессирующим РЭ с MSS-статусом опухоли. Важными

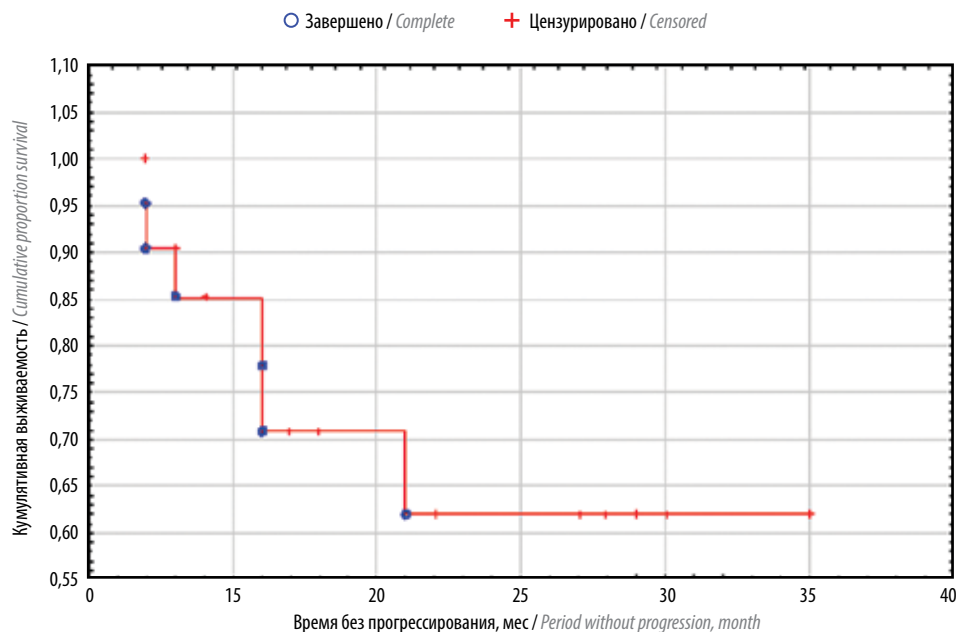


Рис. 3. График кумулятивной безрецидивной выживаемости в группе пациенток, переживших 12,6 мес от начала применения иммунотаргетной терапии без прогрессирования заболевания

Fig. 3. Cumulative recurrence-free survival graph in the group of patients who survived 12.6 months from the start of immunotargeted therapy without disease progression

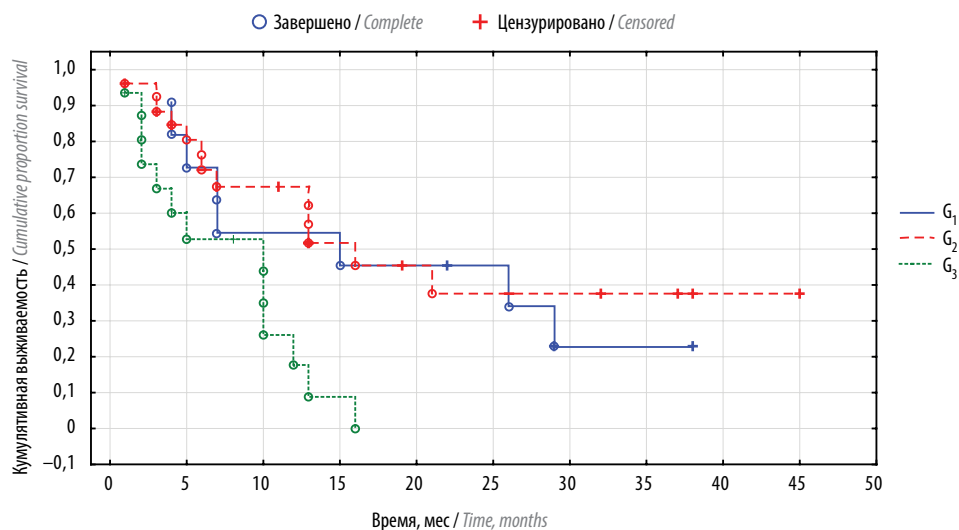


Рис. 4. График кумулятивной безрецидивной выживаемости пациенток с прогрессирующим раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток (G)

Fig. 4. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer depending on the tumor grade (G)

являются изучение механизмов, лежащих в основе терапевтических эффектов ИТТ, и поиск новых критериев стратификации пациенток для осуществления эффективной ИТТ.

Внедрение ИТТ, включающей комбинацию пембролизумаба и ленватиниба, в лечение больных прогрессирующим РЭ состоялось сравнительно недавно — в 2019 г. за рубежом и в 2020 г. в России. Результаты, связанные

с эффективностью и побочными эффектами ИТТ, обновляются по мере увеличения сроков наблюдения. Так, в предыдущей работе, в которой мы оценивали результаты 18-месячного наблюдения за пациентками с прогрессирующим РЭ, приведен показатель медианы ВБП, равный 9,8 мес [24]. Увеличение срока наблюдения до 36 мес привело к увеличению данного показателя до 12,6 мес. Можно сказать, что данный показатель

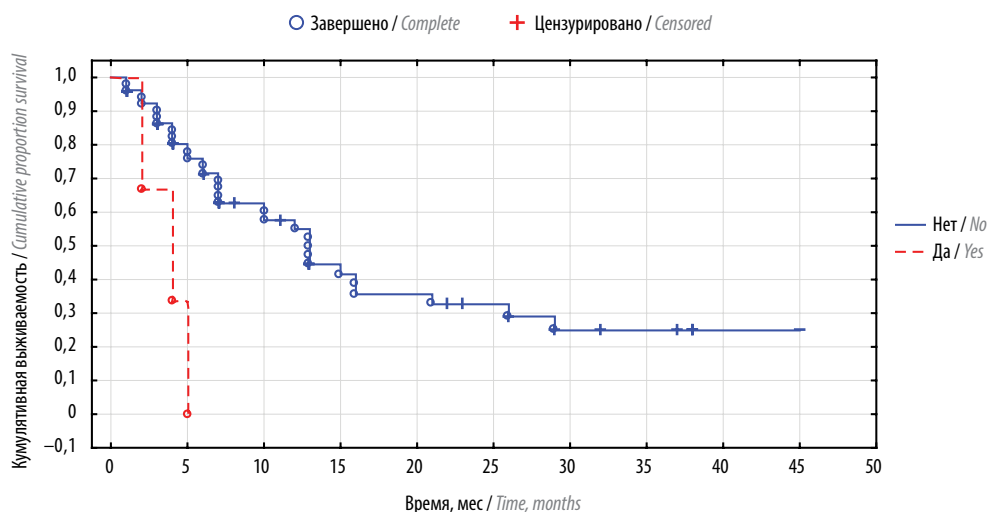


Рис. 5. График кумулятивной безрецидивной выживаемости пациенток с прогрессирующим раком эндометрия в зависимости от наличия очагов в головном мозге

Fig. 5. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer depending on the presence of foci in the brain

Таблица 1. Частота встречаемости различных клинко-морфологических особенностей у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия в зависимости от длительности выживаемости без прогрессирования

Table 1. Frequency of occurrence of various clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer depending on the duration of progression-free survival

Показатель Parameter	Длительность выживаемости $\geq 12,6$ мес Survival duration ≥ 12.6 months	Длительность выживаемости $< 12,6$ мес Survival duration < 12.6 months	<i>p</i>
Средний возраст, лет Average age, years	60,76 $\pm$ 1,83	64,83 $\pm$ 1,62	0,08
Частичный регресс опухоли как максимальный ответ на имунотаргетную терапию, % Partial tumor regression as the maximum response to immunotargeted therapy, %	67	8	0,0001
Степень дифференцировки опухоли эндометрия G_{1-2} , % Endometrial tumor G_{1-2} , %	14	42	0,04
Наличие единичных таргетных очагов, % Presence of single target lesions, %	52	17	0,01
Наличие лимфоваскулярной инвазии, % Presence of lymphovascular invasion, %	76	42	0,02

достиг фазы стагнации, поскольку при 30-месячном наблюдении он составлял 12 мес (неопубликованные данные).

Полученные данные соотносятся с результатами исследования KEYNOTE 309, где при двухлетнем наблюдении была отмечена медиана ВБП, равная 7,2 мес [17], которая затем при увеличении срока наблюдения до 30 мес вышла на плато и составила чуть более 12 мес, и данный показатель остается на том же уровне даже при увеличении срока наблюдения до 42 мес [25]. Повидимому, 12 мес — максимально возможное значение

медианы ВБП для ИТТ прогрессирующего РЭ. Кроме того, при анализе ВБП в группе пациенток, у которых прогрессирование РЭ наступило ранее 12,6 мес, было выявлено, что у 25 % пациенток оно развилось в течение 2,57 мес, а у 75 % — в течение 6 мес, медиана времени до прогрессирования составила 4,05 мес. В группе пациенток, переживших 12,6 мес без прогрессирования заболевания, был выявлен только верхний квартиль, составивший 16 мес, медиана ВБП не была достигнута. Возможно, если РЭ при проводимой ИТТ не прогрессирует в срок ранее 12,6 мес, вероятность его дальнейшего

прогрессирования становится ниже. Проведенный анализ клинко-морфологических параметров позволил выделить у пациенток с прогрессирующим РЭ ряд параметров, влияющих на эффективность проводимой ИТТ. На основании полученных результатов может быть составлен клинко-морфологический портрет пациентки, у которой проведение ИТТ будет более эффективно, включающий следующие параметры: более молодой возраст, степень дифференцировки опухоли эндометрия G₁₋₂, наличие единичных опухолевых очагов при прогрессировании, наличие частичного регресса опухоли при проведении ИТТ. Отдельным параметром, ассоциированным с эффективной ИТТ и представляющим особый интерес, с нашей точки зрения, является наличие лимфоваскулярной инвазии, которое служит крайне неблагоприятным фактором прогноза опухолевого процесса и признаком диссеминации опухоли [24]. Обычно опухолевые клетки, оказываясь в лимфатических щелях, подавляют про-

тивоопухолевый иммунный ответ [26]. Возможно, полученные данные в нашем исследовании свидетельствуют о том, что у больных прогрессирующим РЭ с наличием лимфоваскулярной инвазии на фоне ИТТ иммуносупрессия менее выражена из-за лечебных эффектов данной терапии, что приводит к лучшему распознаванию опухолевых клеток иммунной системой и более эффективной элиминации опухоли.

Выводы

Иммунотаргетная терапия в настоящее время является перспективной опцией, позволяющей осуществлять долговременный контроль над прогрессирующим ММС/рММР-РЭ после платиносодержащей химиотерапии. Возраст больных, количество таргетных очагов, степень дифференцировки опухоли эндометрия, клинический ответ на ИТТ могут быть предикторами эффективности комбинированной ИТТ комбинацией пембролизумаба и ленватиниба.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. 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. 276 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
4. 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
5. Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А. Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки. *Сибирский онкологический журнал* 2018;17(1):55–63. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63
Bazaeva I.Ya., Khokhlova S.V., Fedenko A.A. Pharmacotherapy of recurrent and disseminated uterine cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2018;17(1): 55–63. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63
6. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Эволюция лечения рака тела матки. *Злокачественные опухоли* 2016;4(специальный выпуск 1):92–8.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Uterine Neoplasms. Version 1.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
8. Statistics Adapted from the American Cancer Society's (ACS) Publication, Cancer Facts & Figures 2022, the ACS Website, and the International Agency for Research on Cancer Website. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/allcancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>.
9. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature* 2013;500(7461):242.
10. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
11. Organisation Mondiale de la Santé, Centre International de Recherche sur le Cancer. *Female Genital Tumours*. 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. 639 p.
12. Travaglini A., Raffone A., Mascolo M. et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology* 2020;76:336–68. DOI: 10.1111/his.13976
13. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair – deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
14. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *Future Oncol* 2021;17(29):3781–5. DOI: 10.2217/fon-2021-0598
15. Antill Y., Kok P.S., Stockler M.R. et al. Updated results of activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial

- (ANZGOG1601). Ann Oncol 2019;30:ix192. DOI: 10.1093/annonc/mdz446.011
16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus lenvatinib for endometrial carcinoma, a collaborative international review under Project Orbis. Clin Cancer Res 2020;26(19):5062–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979
 20. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Опыт применения комбинации леватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике у больной с распространенным раком эндометрия. Сибирский онкологический журнал 2021;20(1):162–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1162-168
 - Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. Real clinical experience of using lenvatinib plus pembrolizumab in a patient with advanced endometrial cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(1):162–8. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168
 21. Кедрова А.Г., Бершвили А.И., Греян Т.А. Лenvатиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;(3):72–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
 - Kedrova A.G., Berishvili A.I., Greyan T.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2020;(3):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
 22. Румянцев А.А. Лenvатиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. Медицинский совет 2021;(20):124–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
 - Rumyantsev A.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in treatment of metastatic endometrial cancer: Literature review and clinical practice. Meditsinskiy sovet = Medical Advice 2021;(20):124–8. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
 23. Taylor M.H., Lee C.H., Makker V. et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. J Clin Oncol 2020;38(11):1154–63. DOI: 10.1200/JCO.19.01598
 24. Коломиец Л.А., Стахеева М.Н., Чуруксаева О.Н. и др. Клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших имунотаргетную терапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):109–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118
 - Kolomiets L.A., Stakheeva M.N., Churuksaeva O.N. et al. Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118
 25. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. 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;41:2904–10. DOI: 10.1200/JCO.22.02152
 26. Basto P.A., Reticker-Flynn N.E. Interrogating the roles of lymph node metastasis in systemic immune surveillance. Clin Exp Metastasis 2024;41(4):351–9. DOI: 10.1007/s10585-023-10261-3

Вклад авторов

Л.А. Коломиец: разработка дизайна исследования, написание и редактирование статьи;
 М.Н. Стахеева: статистическая обработка результатов, анализ и обработка клинического материала, редактирование статьи;
 А.А. Мальцева, Н.А. Ермак: клиническая часть работы, обзор публикаций по теме статьи;
 Л.А. Таширева, М.О. Очиров, О.Н. Чуруксаева, А.Б. Виллерт: предоставление и обработка клинического материала.

Authors' contributions

L.A. Kolomiets: development of study design, article writing and editing;
 M.N. Stakheeva: statistical processing of results, analysis and processing of clinical data, article editing;
 A.A. Maltseva, N.A. Ermak: clinical part of the study, review of publications on the topic of the paper;
 L.A. Tashireva, M.O. Ochirov, O.N. Churuksaeva, A.B. Villert: providing and processing of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
 М.Н. Стахеева / M.N. Stakheeva: <https://orcid.org/0000-0003-0601-2240>
 А.А. Мальцева / A.A. Maltseva: <https://orcid.org/0000-0001-8212-731X>
 Н.А. Ермак / N.A. Ermak: <https://orcid.org/0000-0003-1205-5976>
 Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: <https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>
 М.О. Очиров / M.O. Ochirov: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>
 О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>
 А.Б. Виллерт / A.B. Villert: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>

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 компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.