

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-121-130>

Молекулярная стратификация или клиническая необходимость? Роль dMMR-статуса при раке эндометрия

С.В. Вторушин, Л.А. Таширева*Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5***Контакты:** Любовь Александровна Таширева lkleptsova@mail.ru

Рак эндометрия (РЭ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Традиционные клиничко-морфологические факторы не всегда позволяют адекватно оценить прогноз, что делает актуальной молекулярную стратификацию заболевания. Ключевую роль в этом процессе играет определение дефицита системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair deficiency, dMMR) и связанной с ним микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI).

Цель работы – обобщить современные данные о значении dMMR-статуса при РЭ и определить, кому и когда показано проведение тестирования.

dMMR/MSI опухоли составляют около 20–30 % случаев РЭ. Их выявление имеет несколько аспектов: во-первых, тестирование позволяет выделить молекулярный подтип опухоли с характерными биологическими свойствами и промежуточным прогнозом; во-вторых, скрининг на dMMR обеспечивает раннюю диагностику синдрома Линча, что имеет критическое значение для самой пациентки и ее родственников; в-третьих, определение dMMR необходимо для выбора терапии при рецидивирующем и метастатическом РЭ, поскольку именно эта группа опухолей высокочувствительна к лечению ингибиторами PD-1. Современные рекомендации международных сообществ сходятся в том, что тестирование на dMMR должно проводиться у каждой пациентки с впервые диагностированным РЭ, независимо от возраста, семейного анамнеза и морфологического типа опухоли. Такой подход обеспечивает выявление наследственных форм заболевания, уточняет прогноз и открывает доступ к иммунотерапии.

Ключевые слова: рак эндометрия, дефицит системы репарации неспаренных оснований, микросателлитная нестабильность, синдром Линча, молекулярная стратификация, иммунотерапия

Для цитирования: Вторушин С.В., Таширева Л.А. Молекулярная стратификация или клиническая необходимость? Роль dMMR-статуса при раке эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):121–30.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-121-130>

Molecular stratification or clinical necessity? The role of dMMR status in endometrial cancer

S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva*Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia***Contacts:** Ljubov Aleksandrovna Tashireva lkleptsova@mail.ru

Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignant tumors of the female reproductive system. Traditional clinicopathological factors do not always adequately reflect tumor biology, making molecular stratification increasingly important. A key element of this approach is the assessment of mismatch repair deficiency (dMMR) and microsatellite instability (MSI).

Aim of this work is to summarize current evidence on the clinical value of dMMR testing in EC and to define when and in whom it should be performed.

dMMR/MSI tumors account for approximately 20–30 % of EC cases. Testing provides several critical benefits: 1) identification of a distinct molecular subtype with characteristic biological behavior and intermediate prognosis; 2) early diagnosis of Lynch syndrome, enabling timely preventive strategies for patients and their relatives; 3) guidance in therapeutic decision-making, since dMMR/MSI tumors are highly sensitive to PD-1 inhibitors. Current international

guidelines recommend that all patients with newly diagnosed EC undergo dMMR testing, regardless of age, family history, or histological subtype. This universal approach improves risk stratification, allows identification of hereditary cancer syndromes, and ensures access to effective immunotherapy in recurrent or metastatic settings.

Keywords: endometrial cancer, mismatch repair deficiency, microsatellite instability, Lynch syndrome, molecular stratification, immunotherapy

For citation: Vtorushin S.V., Tashireva L.A. Molecular stratification or clinical necessity? The role of dMMR status in endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(3): 121–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-121-130>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у женщин, и заболеваемость им растет, особенно в развитых странах, что связывают с распространенностью ожирения и старением населения [1]. Традиционно прогноз и тактика лечения РЭ основывались на клинико-морфологических факторах (стадия по системе Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), гистологический тип и степень дифференцировки, инвазия миометрия, наличие сосудистой инвазии и пр.) [2]. Однако эти традиционные критерии не всегда точно отражают биологическое поведение опухоли. В 2013 г. крупное исследование The Cancer Genome Atlas (TCGA) произвело революцию в понимании биологии РЭ, предложив молекулярную классификацию, которая разделила эндометриоидные карциномы на 4 субтипа, отличающиеся по геномным изменениям и прогнозу [3]. Она заложила основу персонализированного подхода к терапии и оценке прогноза РЭ [4].

В последние годы особое внимание уделяется состоянию системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) в опухолях РЭ и связанной с ним микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). Дефицит функции MMR (mismatch repair deficiency, dMMR) приводит к накоплению ошибок репликации ДНК, что проявляется MSI-фенотипом. Этот молекулярный признак получает все больше признания как важный фактор: с одной стороны, он связан с особенностями биологии и прогноза опухоли, с другой — служит маркером для выбора иммунотерапии при многих видах рака [5]. Примечательно, что РЭ является одной из злокачественных опухолей с наиболее высокой частотой dMMR/MSI среди всех солидных новообразований (20–30 % случаев) [6].

Таким образом, молекулярная стратификация РЭ по статусу MMR приобретает не только исследовательское, но и непосредственно клиническое значение, что подтверждено современными международными рекомендациями [7].

Значение dMMR и MSI в онкологии

Нарушение системы MMR впервые было описано в контексте колоректального рака, особенно при на-

следственном синдроме Линча, или наследственном неполипозном колоректальном раке, — заболевании, вызываемом герминальными мутациями генов MMR [8]. MSI, возникающая вследствие dMMR, обнаруживается примерно в 15 % sporadических колоректальных карцином, и около 3–5 % этих опухолей связаны с синдромом Линча [9, 10]. В РЭ частота MSI/dMMR еще выше — по разным данным, около 20–30 % случаев РЭ характеризуются dMMR и MSI-фенотипом [6]. Из них подавляющее большинство являются sporadическими (причиной обычно служит соматическое гиперметилирование промотора гена *MLH1* в опухоли, приводящее к утрате экспрессии *MLH1*). Лишь небольшая доля (ориентировочно 3–5 % всех случаев РЭ) обусловлена герминальными мутациями генов MMR, т. е. синдромом Линча [11]. Тем не менее даже при sporadическом происхождении dMMR-статус оказывает влияние на клинику: как будет рассмотрено далее, на ранних стадиях dMMR может ассоциироваться с определенными прогностическими особенностями опухоли, а на распространенных стадиях — служит предиктором высокой чувствительности опухоли к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [12]. В связи с этим dMMR/MSI перестал быть чисто исследовательским феноменом и превратился в важный клинический биомаркер, а определение dMMR-статуса рассматривается уже как практическая необходимость при РЭ.

Современная классификация рака эндометрия

Ключевым шагом в понимании гетерогенности РЭ стало исследование The Cancer Genome Atlas Research Network (2013), в котором на основе молекулярно-генетического профилирования были выделены 4 молекулярных подтипа эндометриоидных карцином [3]. *POLE*-ультрамутированный подтип (около 5 % случаев) характеризуется мутацией в экзонуклеазном домене гена *POLE* (ДНК-полимеразы эпсилон) и чрезвычайно высокой мутационной нагрузкой [3]. Этот подтип, как оказалось, имеет наилучший прогноз. dMMR/MSI-гипермутированный подтип (около 30 %) — опухоли с dMMR, высокой MSI и повышенной мутационной нагрузкой (но ниже, чем в *POLE*-мутантах). Во многих

таких опухолях обнаруживается соматическое метилирование *MLH1* (что приводит к утрате *MLH1/PMS2*). Прогноз этих опухолей считается промежуточным. Серозоподобный подтип (около 20 %) — опухоли с множественными соматическими нарушениями числа копий генов и частой мутацией гена *TP53*. Этот подтип по молекулярному профилю аналогичен серозному РЭ и ассоциирован с наиболее неблагоприятным прогнозом. Подтип с низкой степенью нарушения числа копий (“copy-number low”; около 45 % случаев) включает опухоли, не попавшие в 3 вышеперечисленные категории. Как правило, это эндометриоидные карциномы средней степени дифференцировки без MSI и мутаций *POLE* и *TP53*. Их прогноз также промежуточный, близкий к таковому dMMR/MSI-гипермутированного подтипа.

Этим молекулярным группам свойственны четкие различия в выживаемости пациенток: например, *POLE*-мутированный подтип имеет самый благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость близка к 100 %), тогда как опухоли с мутацией *TP53* (серозоподобные) самые агрессивные. MSI/dMMR- и “copy-number low”-подтипы занимают промежуточное положение по прогнозу [13–15]. Таким образом, уже в рамках TCGA было видно, что MSI-статус (как маркер dMMR) является важным прогностическим фактором наряду с другими молекулярными изменениями.

Вслед за The Cancer Genome Atlas Research Network была разработана более прикладная молекулярная классификация ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer). Эта система позволяет отнести опухоль к одной из 4 групп TCGA с помощью доступных методов: секвенирования экзон-клезного домена *POLE*, иммуногистохимического (ИГХ) исследования 4 белков MMR (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*) и ИГХ-исследования *p53*. Алгоритм ProMisE был успешно валидирован на большом числе случаев; в частности, S. Kommoss и соавт. (2018) подтвердили, что деление эндометриоидных карцином на *POLE*-мутированный, dMMR, *p53*-аномальный и NSMP (no specific molecular profile — без особенностей) подтипы воспроизводимо и имеет прогностическую значимость [16]. Эта работа и последующие исследования проложили путь к внедрению молекулярной стратификации в клиническую практику.

В 2021 г. были обновлены международные клинические рекомендации по лечению РЭ (ESMO-ESGO-ESTRO и отдельные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN)), которые впервые включили молекулярную классификацию в алгоритм оценки прогноза и выбора адъювантной терапии [17]. Согласно новым руководствам, при наличии возможности рекомендуется проводить молекулярное тестирование всех опухолей РЭ для отнесения их к одному из 4 подтипов (*POLE*, dMMR, *p53*-мутация, NSMP) [18]. На ос-

нове молекулярного подтипа опухоли (в сочетании с клинико-морфологическими факторами) пациентки распределяются по группам риска рецидива, что влияет на объем послеоперационного лечения. Например, опухоли с мутацией *POLE* теперь выделяются в отдельную категорию ультранизкого риска, при которых не требуется адъювантная терапия даже при, казалось бы, неблагоприятных морфологических факторах. dMMR/MSI-опухоли рассматриваются как отдельный биологический подтип: хотя их прогноз в среднем промежуточный, некоторые данные указывают на то, что наличие dMMR может смягчать неблагоприятное влияние отдельных факторов риска. Если же молекулярное тестирование недоступно, рекомендации предлагают использовать старую классификацию по клиническим факторам, но подчеркивают желательность молекулярного анализа [7, 19]. Таким образом, статус MMR был признан важнейшей характеристикой РЭ наряду с мутацией *POLE* и статусом *p53*, и его определение входит в современный стандарт ведения пациентов.

Что такое dMMR и как его определяют

Система MMR отвечает за исправление ошибок спаривания оснований ДНК, возникающих во время репликации. Четыре ключевых белка MMR — *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* и *MSH6* — образуют функциональные гетеродимеры: MutLα (*MLH1*–*PMS2*) и MutSα (*MSH2*–*MSH6*) [20]. При нормальной работе MMR-комплекс MutSα распознает ошибочно спаренные нуклеотиды или небольшие вставки/делеции, после чего привлекает MutLα и другие ферменты для вырезания неправильного фрагмента ДНК и синтеза правильной цепи. Если в клетке происходит утрата функции одного из ключевых белков MMR (например, вследствие мутации гена или эпигенетической инактивации), исправление ошибок прекращается, и множественные «неисправленные» мутации накапливаются по всему геному, особенно в зонах микросателлитов (повторяющихся коротких последовательностей ДНК). Такое состояние и называют dMMR, а его молекулярным проявлением служит MSI, т.е. возникновение различных по длине аллелей в микросателлитных локусах ДНК опухоли по сравнению с нормальной ДНК. В опухоли с dMMR обычно наблюдается MSI (в противоположность MSS — микросателлитно-стабильным опухолям при нормальной MMR). Таким образом, понятия dMMR и MSI в контексте опухоли тесно связаны и часто используются как синонимы (dMMR/MSI-опухоль), хотя методы выявления этих признаков разнятся [21]. Важно отметить, что причиной dMMR может быть как спорадическое событие (например, соматическое гиперметилическое метилирование *MLH1*), так и герминальная мутация гена MMR, как при синдроме Линча [22]. Морфологически опухоли с MSI нередко

имеют некоторые общие черты — например, они могут быть богаты лимфоцитарной инфильтрацией в микроокружении, что отражает выраженную антигенность этих гипермутированных новообразований [23].

В клинической практике применяются 2 основных подхода к выявлению dMMR/MSI в опухолевых образцах: ИГХ-исследование и молекулярно-генетический анализ нестабильности микросателлитов. Иммуногистохимическое исследование на MMR-протеины является относительно доступным и быстрым методом, выполняемым на тканевых срезах опухоли. С помощью панели антител к белкам MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 оценивают их экспрессию в ядрах опухолевых клеток. В норме все 4 белка экспрессируются (ядра опухоли положительные), в то время как при dMMR наблюдается потеря ядерного окрашивания одного или нескольких из этих белков в опухолевых клетках, при наличии внутреннего контроля (сохраненной экспрессии в здоровых тканях, лимфоцитах и пр.) [12]. Утрата экспрессии конкретного белка указывает на то, какой ген MMR поражен: например, потеря MLH1 и сопряженного PMS2 чаще всего связана с инактивацией гена *MLH1* (нередко из-за метилирования промотора), изолированная потеря PMS2 — с мутацией *PMS2*, утрата MSH2 и MSH6 — с дефектом *MSH2* (например, делецией *MSH2* или мутацией в *EpCAM*), а изолированная потеря MSH6 — с мутацией *MSH6*. Иммуногистохимическое тестирование обладает хорошей воспроизводимостью и относительно недорого; кроме того, оно позволяет сразу предположить спорадический случай или потенциально синдром Линча (через выявление паттерна утраты MLH1/PMS2 против других, см. ниже). Однако оно выявляет утрату белка, тогда как функция может быть потеряна и при присутствии белка (например, нефункционального) — такие случаи редки, но возможны [24].

Тестирование на MSI методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) является молекулярным методом, основанным на сравнении длины стандартного набора микросателлитных маркеров в ДНК опухоли и нормальной ткани того же пациента. Классически используется так называемая панель Bethesda: 5 маркеров (2 мононуклеотидные последовательности: BAT-25 и BAT-26 и 3 динуклеотидных локуса: D2S123, D5S346, D17S250). Согласно рекомендациям, для РЭ чувствительной считается панель из 5 мононуклеотидных повторов (pentaplex): BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27. Мононуклеотидные маркеры более информативны, так как в них наиболее заметен «сдвиг» при нестабильности, особенно в опухолях эндометрия [25]. Для pentaplex-панели критерии MSI следующие: нестабильность ≥ 3 из 5 локусов = высокая MSI; нестабильность 0–1 локуса = MSS; при нестабильности 2 из 5 локусов рекомендуется исследовать нормальную ДНК, так как для однозначной интерпретации может

потребоваться сравнение с нормой [26]. Выявление MSI напрямую указывает на наличие дефекта MMR в опухоли, но сам метод не показывает, какой именно ген утрачен, и не отличает наследственный случай от спорадического. Кроме того, тестирование методом ПЦР требует наличия парной нормальной ДНК пациента (крови или здоровой ткани) и достаточной доли опухолевых клеток в пробе (не менее 30 %) [27]. Новые панели добавляют LMR-маркеры (например, BAT-52, BAT-59, BAT-62), у которых «сдвиг» длиннее и лучше виден. В исследовании 2023 г. 8-маркерная панель (5 «классических» + 3 LMR) показала высокую конкордантность с ИГХ-тестированием и облегчила интерпретацию MSI именно при РЭ [28]. Это перспективно, но метод еще проходит валидацию.

Секвенирование нового поколения (next-generation sequencing, NGS) является самым современным методом, позволяющим одновременно выявлять мутации (в том числе в генах MMR), а также вычислять индекс MSI на основе набора микросателлитов или характера распределения мутаций [29, 30]. В некоторых исследованиях использование полногеномного или таргетного секвенирования показало сопоставимую чувствительность для определения MSI [31]. Однако на практике NGS-тесты для MSI пока не стандартизированы повсеместно и чаще применяются в научных или крупных референсных центрах [2, 7]. В рутинной диагностике РЭ NGS может использоваться для детекции мутаций *POLE* и других сопутствующих изменений, а статус MMR обычно оценивается с помощью комбинации ИГХ-тестирования $\pm$ ПЦР [32–34].

В целом ИГХ-тестирование и MSI-ПЦР показывают высокую степень согласованности при РЭ. Мета-анализ A. Raffone и соавт. (2021) включил >3000 случаев РЭ и продемонстрировал около 95 % совпадений результатов ИГХ-тестирования (4 маркера) и ПЦР-панели при определении dMMR/MSI [35]. Аналогичная 95 % конкордантность получена в прикладном анализе данных клинических исследований PORTEC-1/2 [36]. Таким образом, в большинстве случаев и ИГХ-тестирование, и ПЦР надежно выявляют dMMR. Однако есть небольшая доля рассогласованных случаев. ИГХ-положительные/MSI-отрицательные опухоли встречаются менее чем в 4 % случаев РЭ. Чаще всего это объясняется биологически: например, при метилировании *MLH1* опухоль может быть MSS (особенно если нестабильность ниже порога детекции) или же MSI может присутствовать лишь в части опухоли (субклональная MSI) [37]. Тем не менее с практической точки зрения опухоль с потерей MMR-белка все равно считается dMMR и требует внимания. В подобных случаях рекомендуется дополнительный анализ — например, тест на метилирование *MLH1* (если потерян *MLH1*) для отличия спорадического случая от синдрома Линча либо повторная попытка MSI-тестирования

другим методом. Важно отметить, что наблюдения при колоректальном раке показывают, что если результат ИГХ-тестирования и ПЦР не совпал, иммунотерапия может оказаться неэффективной, вероятно, из-за ложноположительного результата одного из методов [38]. Поэтому при планировании лечения (особенно иммунотерапии) в случае несоответствия результатов рекомендуется подтвердить dMMR другим методом [39]. ИГХ-отрицательные/MSI-положительные опухоли крайне редки (<1 %) при РЭ. Описано, что такие случаи могут быть связаны с мутацией *POLE*. Ультрамутантные опухоли с мутацией *POLE* могут демонстрировать нестабильность некоторых микросателлитов, оставаясь при этом MMR-профицитными [40]. В 2 случаях, приведенных А. Raffone и соавт., у MSI-положительных/рMMR опухолей были обнаружены мутации *POLE*, объясняющие их фенотип [41].

В реальной клинической практике алгоритм тестирования обычно начинается с ИГХ-тестирования как самого доступного, быстрого и дешевого метода [42]. В том случае, если планируется иммунотерапия, рекомендуется выполнение ПЦР-теста на MSI для подтверждения [43]. При обнаруженной на ИГХ-тестировании утрате *MLH1* рекомендуется обязательно выполнить анализ метилирования промотора *MLH1* в опухоли, чтобы различить спорадическое гиперметилирование и возможную герминальную мутацию. Если же по данным ИГХ-тестирования все 4 белка сохранены (рMMR), дополнительные молекулярные тесты обычно не проводятся за ненадобностью, за исключением ситуаций, когда высока клиническая настороженность по синдрому Линча (например, молодой возраст,отягощенный семейный анамнез). В такой ситуации рекомендовано выполнять тест на MSI или прямое секвенирование генов MMR для исключения сомнительных случаев [44]. В целом комбинация ИГХ-тестирования и, при необходимости, MSI-ПЦР обеспечивает надежное выявление dMMR-статуса при РЭ с минимальным риском пропустить или неправильно классифицировать такие опухоли.

Частота dMMR при различных гистологических типах рака эндометрия

Рак эндометрия гистологически подразделяется на эндометриоидный (тип I) и неэндометриоидные высокозлокачественные варианты (тип II: серозный, светлоклеточные карциномы, карциносаркома и др.). Частота dMMR существенно различается между этими подтипами опухолей, что может являться важным индикатором для как можно более раннего тестирования.

dMMR наиболее характерен именно для эндометриоидных аденокарцином. В среднем около 20–30 % всех эндометриоидных опухолей РЭ имеют MSI/dMMR-фенотип [45]. Эта доля может быть несколько выше

у опухолей более высокой степени злокачественности. Так, в высокодифференцированных (G_1) эндометриоидных карциномах dMMR встречается реже, тогда как в низкодифференцированных (G_3) — чаще (до 30 % и выше). В одном крупном исследовании, например, было показано, что суммарно около 28–33 % высокодифференцированных эндометриоидных карцином имеют dMMR, что сопоставимо с общим уровнем MSI около 30 % для эндометриоидных опухолей в других работах [46]. Для редких недифференцированных и дедифференцированных карцином частота MSI достигает 44 % [47], т. е. практически каждая 2-я такая опухоль имеет dMMR.

Серозный РЭ относится к молекулярному подтипу с мутацией *TP53* и, как правило, не имеет MSI. dMMR для серозного РЭ крайне нехарактерен и, по данным литературы, встречается лишь в 0–5 % случаев [48]. Практически все серозные карциномы имеют статус рMMR/MSS и идут по иной патогенетической линии (мутации *p53*, частые анеуплоидии). Поэтому обнаружение MSI в опухоли, морфологически похожей на серозную, ставит под сомнение сам диагноз серозного рака и требует пересмотра гистотипа (возможна ошибочная классификация либо это дедифференцированный эндометриоидный рак, имитирующий серозный).

Данные о частоте dMMR при светлоклеточном РЭ противоречивы, но в целом MSI при светлоклеточных карциномах встречается реже, чем при эндометриоидных, однако чаще, чем при серозных. Оценки частоты dMMR для светлоклеточного РЭ находятся в диапазоне 11–19 %. Отдельные исследования сообщают, что до 20 % светлоклеточных карцином могут иметь высокую микросателлитную нестабильность (MSI-H) [49].

Карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная опухоль) является редким и очень агрессивным типом опухоли тела матки. MSI/dMMR выявляется примерно в 5–10 % случаев карциносарком. В большинстве карциносарком преобладают другие молекулярные нарушения (часто мутация *TP53*), однако небольшая доля карциносарком имеет MSI-фенотип, обычно за счет эндометриоидного компонента с dMMR [50].

Когда и кого тестировать на dMMR?

Поскольку dMMR-статус опухоли несет важную прогностическую и предиктивную информацию, логично определять его как можно раньше, т. е. сразу после установления диагноза РЭ. Современный стандарт в странах с развитым здравоохранением — универсальное тестирование всех вновь диагностированных случаев РЭ на dMMR (обычно ИГХ-методом) [51]. Такой подход обеспечивает своевременное выявление пациенток с синдромом Линча и позволяет учитывать молекулярный подтип при планировании лечения. Например, NCCN Guidelines (2025) четко указывают:

«Рекомендуется выполнение ИГХ- и/или MSI-тестирования у каждого нового случая колоректального и эндометриоидного рака с целью скрининга на синдром Линча» — европейские рекомендации ESGO/ESTRO/ESP 2025 также поддерживают принцип тестирования всех случаев РЭ на MMR-статус [52]. На практике это обычно реализуется как рефлекс-ИГХ-тестирование: после подтверждения диагноза РЭ патоморфологическая лаборатория автоматически проводит окрашивание на 4 MMR-белка (без дополнительного запроса). Если выявляется утрата MLH1/PMS2, добавляется тест на метилирование *MLH1*; при других профилях утраты сразу рекомендуют генетическую консультацию [53].

Однако стоит учитывать, что далеко не во всех учреждениях в мире доступны молекулярные тесты. В условиях ограниченных ресурсов возможен поэтапный подход: например, тестировать на dMMR только пациенток группы высокого риска — молодых (моложе 50 лет), с отягощенной семейной историей или имеющих неблагоприятный гистологический вариант (например, недифференцированный рак). Раньше существовали специальные критерии отбора (Амстердамские, критерии Bethesda, рекомендации общества гинекологических онкологов SGO), которые предлагали тестировать на синдром Линча женщин с РЭ до определенного возраста или при наличии дополнительных факторов. Однако эти подходы признаны недостаточными: они пропускают до 25–30 % случаев синдрома Линча (ведь значительная часть пациенток старше 60 лет, без яркого семейного анамнеза) [54]. Поэтому в настоящее время международный консенсус — в пользу рутинного скрининга всех случаев РЭ независимо от возраста и истории [17]. Анализ экономической целесообразности показывает, что выявление даже относительно небольшой доли случаев синдрома Линча оправдывает затраты, учитывая предотвращение развития колоректального рака у родственников и пр. [55]. Таким образом, оптимально проводить тест на dMMR сразу при первичном диагнозе РЭ, чтобы информацию можно было использовать при планировании дальнейшего наблюдения и лечения.

Что касается тестирования при рецидиве или прогрессировании, если по какой-то причине dMMR-статус не был определен раньше, его необходимо оценить на этапе рецидива, особенно перед началом системной терапии. Дело в том, что наличие dMMR открывает возможность применения иммунных чекпойнт-ингибиторов, которые могут существенно изменить исход при распространенном РЭ. Поэтому если пациентке с рецидивом РЭ ранее не выполняли MMR-тест, следует сделать его теперь. На практике, однако, внедрение универсального тестирования новых случаев направлено на то, чтобы к моменту возможного рецидива статус MMR уже был известен каждой пациентке.

Как уже упоминалось, NCCN одной из первых внедрила политику универсального скрининга: с 2017–2019 гг. ее рекомендации содержат требование тестировать все эндометриоидные карциномы на MSI или утрату MMR-белков. ESMO-ESGO Consensus 2016 еще не включал обязательного тестирования, но ESGO/ESTRO/ESP 2021 уже прямо рекомендуют: «ИГХ-тестирование на MMR и/или MSI-тестирование — у всех случаев, для выявления синдрома Линча и стратификации по молекулярному подтипу». NICE (Великобритания) с 2020 г. также предписывает тестировать всех пациенток с диагнозом РЭ на синдром Линча (ИГХ-метод + рефлексное метилирование *MLH1*) [56].

Таким образом, ведущие онкологические сообщества сходятся на том, что тест на dMMR/MSI должен стать стандартной частью обследования при РЭ. В практическом плане это означает, что патологоанатомическое заключение опухоли эндометрия должно включать раздел «MMR-статус», и клиницист при назначении терапии уже располагает этой информацией.

Иммунотерапия и dMMR при раке эндометрия

Одной из наиболее революционных перемен в лечении РЭ за последние годы стало использование иммунных чекпойнт-ингибиторов. dMMR приводит к накоплению множества мутаций и неоантигенов, из-за чего такие опухоли часто инфильтрированы иммунными клетками. Это создает предпосылку для эффективного применения ингибиторов PD-1/PD-L1, реактивирующих Т-лимфоциты. В 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило пембролизумаб (анти-PD-1) для лечения любых нерезектабельных или метастатических MSI/dMMR-опухолей вне зависимости от локализации, что стало первым в истории тумор-агностическим показанием [57]. Однако на тот момент данных по РЭ было относительно немного. За последние же 5 лет накоплены убедительные доказательства высокой эффективности иммунотерапии именно при РЭ с dMMR.

Пембролизумаб (ингибитор PD-1) был оценен в нескольких когортных клинических исследованиях у пациенток с распространенным/рецидивным РЭ. В частности, в рамках многоцентрового исследования KEYNOTE-158 была выделена группа из 90 больных прогрессирующим РЭ с MSI/dMMR, получавших пембролизумаб в монорежиме после предшествующей системной химиотерапии [58]. Результаты показали, что общая частота объективного ответа составила около 46 % (95 % доверительный интервал 35–56 %), включая 12 % случаев полного регресса опухоли. У остальных 54 % пациенток заболевание стабилизировалось или прогрессировало, однако примечательно,

что у тех, кто ответил на лечение, ответы оказались долгими (медиана длительности ответа не была достигнута к моменту анализа при медиане наблюдения >1 года, а у 68 % ответ сохранялся 3 года и более). Практически это означает, что почти половина пациенток с распространенным РЭ с MSI, невосприимчивым к стандартной химиотерапии, на фоне терапии пембролизумабом достигали пролонгированной ремиссии, в том числе многие — полного излечения от прогрессирующего заболевания [59]. Важно подчеркнуть, что иммунотерапия используется и для опухолей со статусом pMMR, но в комбинации с ленватинибом [60]. Ленватиниб в комбинации с пембролизумабом обеспечивает значимое клиническое преимущество (KEYNOTE-146 и KEYNOTE-775) при предлеченном распространенном и рецидивирующем РЭ за счет синергии ингибирования ангиогенеза и блокирования PD-1. Ленватиниб подавляет VEGFR/FGFR-опосредованные пути ангиогенеза и ремоделирует иммунное микроокружение, способствуя увеличению инфильтрации цитотоксических Т-клеток и снижению иммуносупрессивных факторов. Эти результаты поддерживают концепцию, что таргетная модуляция ангиогенеза и иммунного микроокружения делает опухоль более «иммуночувствительной», обеспечивая более высокий и стойкий ответ по сравнению с монотерапией.

Достарлимаб (ингибитор PD-1), разработанный специально для лечения гинекологических опухолей, получил ускоренное одобрение FDA в 2021 г. на основании исследования GARNET — крупнейшего в настоящее время клинического исследования иммунотерапевтической опции при РЭ. В рамках GARNET достарлимаб применялся у пациенток с распространенным РЭ 2 типов: dMMR/MSI (когорта A1) и pMMR (когорта A2) [61]. В промежуточном анализе было показано, что в когорте dMMR/MSI общая частота ответов составила 43,5 % (11 % полных и 32,5 % частичных ответов). У 90 % ответивших эффект сохранялся длительно, медиана длительности ответа также не достигнута при медиане срока наблюдения около 16 мес.

Помимо монотерапии ингибиторами PD-1, ведутся исследования комбинаций препаратов. В исследовании RUBY (2022) и аналогичных (DUO-E, AtTEnd) проводилось добавление другого ингибитора PD-1/PD-L1 (дурвалумаба или атезолизумаба) к химиотерапии и поддерживающей терапии при первично распространенном РЭ [62, 63]. Первые результаты RUBY показали, что включение достарлимаба в первую линию повышает выживаемость без прогрессирования, особенно у пациенток со статусом dMMR/MSI (риск прогрессирования снизился на 70 %) [64]. Это указывает на то, что в перспективе иммунотерапия может переместиться в более ранние линии лечения и статус dMMR будет сильнее влиять на выбор терапии и прогноз.

Заключение

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что определение статуса dMMR при РЭ прошло путь от экспериментального инструмента молекулярной стратификации до неотъемлемого элемента клинической практики. Прежде всего статус dMMR представляет собой ключевой маркер современной молекулярной классификации эндометриоидного рака, позволяя выделить подтип опухолей с MSI. Эти новообразования характеризуются гипермутированным фенотипом, специфическими клинко-морфологическими особенностями и промежуточным прогнозом, что обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к выбору адъювантной терапии, включая возможность дэскалации в отдельных клинических сценариях. Включение dMMR-тестирования в международные руководства по лечению эндометриоидного рака подтверждает его роль в повышении точности прогноза и оптимизации лечебных стратегий. Кроме того, выявление dMMR на ранних этапах диагностики имеет фундаментальное значение для идентификации пациенток с синдромом Линча. У многих из них РЭ оказывается первым клиническим проявлением наследственного ракового синдрома, а своевременное установление диагноза позволяет не только оптимизировать ведение конкретной пациентки, но и реализовать профилактические меры у ее родственников.

Не менее важным является MMR-тестирование для определения терапевтической тактики в условиях рецидивирующего и метастатического течения заболевания. Пациентки с MSI/dMMR-опухолями демонстрируют высокую чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб, достарлимаб), и в современных клинических рекомендациях эти препараты рассматриваются как стандарт второй линии терапии. Отсутствие информации о MMR-статусе влечет риск необоснованного назначения химиотерапии, эффективность которой в отношении MSI-опухолей ограничена, что подчеркивает жизненную значимость раннего тестирования. Таким образом, накопленные данные однозначно подтверждают необходимость универсального тестирования на dMMR при эндометриоидном раке. Этот подход обеспечивает более точную стратификацию риска, позволяет выявлять наследственные формы заболевания и направляет к наиболее эффективным терапевтическим стратегиям. Внедрение рефлекс-алгоритмов тестирования, развитие междисциплинарного взаимодействия и образовательных программ для врачей представляют собой ключевые условия успешной интеграции данной практики. Опыт ведущих онкологических центров демонстрирует ее реальную осуществимость и значительное влияние на улучшение онкологических исходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gu B., Shang X., Yan M. et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2019. *Gynecol Oncol* 2021;161(2):573–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.036
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484
- 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
- Kommoss S., McConechy M.K., Kommoss F. et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29(5):1180–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy058
- O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
- Rossi L., Le Frere-Belda M.A., Laurent-Puig P. et al. Clinicopathologic characteristics of endometrial cancer in Lynch syndrome: a French multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(5):953–60. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000985
- Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma – update 2021. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
- Bhattacharya P., Leslie S.W., McHugh T.W. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096>.
- Geiersbach K.B., Samowitz W.S. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(10):1269–77. DOI: 10.5858/arpa.2011-0035-RA
- Aaltonen L., Johns L., Järvinen H. et al. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(1):356–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1256
- Dondi G., Coluccelli S., de Le, A. et al. An analysis of clinical, surgical, pathological and molecular characteristics of endometrial cancer according to mismatch repair status. A multidisciplinary approach. *Int J Mol Sci* 2020;21:7188.
- Evrard C., Alexandre J. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in gynecologic cancer (endometrial and ovarian). *Cancers* 2021;13:2434. DOI: 10.3390/cancers13102434
- Raffone A., Travaglino A., Mascolo M. et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):374–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.019
- Alexa M., Hasenburg A., Battista M.J. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions. *Cancers* 2021;13:1478.
- Dobrzycka B., Terlikowska K.M., Kowalczyk O. et al. Prognosis of stage I endometrial cancer according to the FIGO 2023 Classification taking into account molecular changes. *Cancers (Basel)* 2024;16(2):390. DOI: 10.3390/cancers16020390
- Kommoss S., McConechy M.K., Kommoss F. et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29(5):1180–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy058
- Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:181–209. DOI: 10.6004/jncn.2023.0006
- Ledermann J.A., Matias-Guiu X., Amant F. et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol* 2024;35(3):248–66. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.015
- León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K. et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250:323–35. DOI: 10.1002/path.5372
- Sepulveda A.R., Hamilton S.R., Allegra C.J. et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(5):625–57. DOI: 10.5858/arpa.2016-0554-CP
- Wang C., Zhang L., Vakiani E., Shia J. Detecting mismatch repair deficiency in solid neoplasms: immunohistochemistry, microsatellite instability, or both? *Mod Pathol* 2022;35(11):1515–28. DOI: 10.1038/s41379-022-01109-4
- Kaneko E., Sato N., Sugawara T. et al. *MLH1* promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas. *J Gynecol Oncol* 2021;32(6):e79.
- Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A. et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic *POLE* exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 2015;28(4):505–14. DOI: 10.1038/modpathol.2014.143
- Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008;10(4):293–300. DOI: 10.2353/jmoldx.2008.080031
- Wong Y.F., Cheung T.H., Lo K.W.K. et al. Detection of microsatellite instability in endometrial cancer: advantages of a panel of five mononucleotide repeats over the National Cancer Institute Panel of Markers. *Carcinogenesis* 2006;27:951–5.
- Suraweera N., Duval A., Reperant M. et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002;123:1804–11.
- Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
- Chung Y., Nam S.K., Chang H.E. et al. Evaluation of an eight marker-panel including long mononucleotide repeat markers to detect microsatellite instability in colorectal, gastric, and endometrial cancers. *BMC Cancer* 2023;23:1100. DOI: 10.1186/s12885-023-11607-6
- Salipante S.J., Scroggins S.M., Hampel H.L. et al. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem* 2014;60(9):1192–9. DOI: 10.1373/clinchem.2014.223677
- Jia P., Yang X., Guo L. et al. MSIsensor-pro: fast, accurate, and matched-normal-sample-free detection of microsatellite instability. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2020;18(1):65–71. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.02.001
- Boyarskikh U., Kechin A., Khrapov E. et al. Detecting microsatellite instability in endometrial, colon, and stomach cancers using targeted NGS. *Cancers (Basel)* 2023;15(20):5065. DOI: 10.3390/cancers15205065
- British Association of Gynaecological Pathologists (BAGP). BAGP Guidance for POLE testing in endometrial carcinoma. Version 1.2. 2022. Available at: <https://www.thebagp.org/>.
- Kommoss S., Karnezis A.N., Gilks C.B. et al. Molecular classification of endometrial carcinoma: current status and future

- directions. *ESMO Open* 2024;9(1):101010. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.101010
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 1.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
 35. Raffone A., Travaglini A., Cerbone M. et al. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry for mismatch repair proteins as surrogate of microsatellite instability molecular testing in endometrial cancer. *Pathol Oncol Res* 2020;26:1417–27.
 36. Wortman B.G., Creutzberg C.L., Putter H. et al. Ten-year results of the PORTEC-2 Trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119:1067–74.
 37. Suarez A.A., Chen W., Gillespie J. et al. Characterization of mismatch-repair/microsatellite instability-discordant endometrial cancers. *Cancer* 2024;130(3):385–99. DOI: 10.1002/cncr.35030
 38. Cohen R., Hain E., Buhard O. et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. *JAMA Oncol* 2019;5:551–5.
 39. Rüschoff J., Schildhaus H.U., Rüschoff J.H. et al. Testing for deficient mismatch repair and microsatellite instability. *Pathologie* 2023;44(Suppl 2):61–70. DOI: 10.1007/s00292-023-01208-2
 40. Jaffrelot M., Fares N., Brunac A.C. et al. An unusual phenotype occurs in 15 % of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Mod Pathol* 2022;35:427–37. DOI: 10.1038/s41379-021-00918-3
 41. Raffone A., Travaglini A., Raimondo D. et al. *POLE*-mutated and mismatch repair proficient endometrial carcinomas: clinicopathologic features and outcomes. *Gynecol Oncol* 2020;157(2):375–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.014
 42. Nádorvári M.L., Lotz G., Kulka J. Microsatellite instability and mismatch repair protein deficiency: equal predictive markers? *Pathol Oncol Res* 2024;30:1611719. DOI: 10.3389/pore.2024.1611719
 43. Stelloo E., Jansen A.M.L., Osse E.M. et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2017;28(1):96–102. DOI: 10.1093/annonc/mdw542
 44. Ryan N.A.J., Morris J., Green K. et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1702–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0619
 45. MacDonald N.D., Salvesen H.B., Ryan A. et al. Frequency and prognostic impact of microsatellite instability in a large population-based study of endometrial carcinomas. *Cancer Res* 2000;60(6):1750–2.
 46. Nelson G.S., Pink A., Lee S. et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):309–14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.003
 47. Travaglini A., Raffone A., Mascolo M. et al. TCGA molecular subgroups in endometrial undifferentiated/dedifferentiated carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2020;26:1411–6.
 48. Addante F., d'Amati A., Santoro A. et al. Mismatch repair deficiency as a predictive and prognostic biomarker in endometrial cancer: a review on immunohistochemistry staining patterns and clinical implications. *Int J Mol Sci* 2024;25(2):1056. DOI: 10.3390/ijms25021056
 49. Cai Y., Han Q., Guo H. Identifying clinical features and molecular characteristics of the endometrial clear cell carcinoma. *Front Oncol* 2023;13:1286176. DOI: 10.3389/fonc.2023.1286176
 50. Huvila J., Jamieson A., Pors J. et al. Endometrial carcinosarcomas are almost exclusively of p53abn molecular subtype after exclusion of mimics. *Int J Gynecol Pathol* 2024;43(5):506–14. DOI: 10.1097/PGP.0000000000001010
 51. Yoshida H. Bridging the gap between guidelines and practice in Lynch syndrome screening for endometrial cancer. *BMJ Oncol* 2025;4(1):e000821. DOI: 10.1136/bmjonc-2025-000821
 52. Concin N., Matias-Guiu X., Cibula D. et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol* 2025;26(8):e423–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6
 53. Aiob A., Kim Y.R., Kim K. et al. A simplified two-marker immunohistochemistry strategy for Lynch syndrome screening in endometrial cancer patients. *Obstet Gynecol Sci* 2023;66(6):537–44. DOI: 10.5468/ogs.23124
 54. Ryan P., Mulligan A.M., Aronson M. et al. Comparison of clinical schemas and morphologic features in predicting Lynch syndrome in mutation-positive patients with endometrial cancer encountered in the context of familial gastrointestinal cancer registries. *Cancer* 2012;118 681–8. DOI: 10.1002/cncr.26323
 55. Wright J.D., Silver E.R., Tan S.X. et al. Cost-effectiveness analysis of genotype-specific surveillance and preventive strategies for gynecologic cancers among women with Lynch syndrome. *JAMA Netw Open* 2021;4(9):e2123616. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23616
 56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer. *Diagnostics Guidance* 2020.
 57. Bhamidipati D., Subbiah V. Tumor-agnostic drug development in dMMR/MSI-H solid tumors. *Trends Cancer* 2023;9(10):828–39. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.07.002
 58. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
 59. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) and non-MSI-H/non-dMMR advanced endometrial cancer: phase 2 KEYNOTE-158 study results. *Gynecol Oncol* 2025;193:130–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.12.020
 60. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
 61. Oaknin A., Gilbert L., Tinker A.V. et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):e003777. DOI: 10.1136/jitc-2021-003777
 62. Westin S.N., Moore K., Chon H.S. et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: the phase III DUO-E trial. *J Clin Oncol* 2024;42(3):283–99. DOI: 10.1200/JCO.23.02132. Erratum in: *J Clin Oncol* 2024;42(27):3262. DOI: 10.1200/JCO-24-01660
 63. 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;25:1135–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00334-6
 64. Mirza M.R., Chase D.M., Slomovitz B.M. et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334

Вклад авторов

С.В. Вторушин, Л.А. Таширева: разработка дизайна работы, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva: development of the design of the work, obtaining and analyzing data, review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: <https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

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.