

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96



Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки

К.Ю. Морхов¹, Ю.М. Крейнина^{2,3}, И.А. Покатаев⁴, В.М. Нечушкина⁵

¹Онкологическое отделение хирургических методов лечения Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²лаборатория лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела инновационных технологий комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

³кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

⁴служба химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁵кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603155 Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, 18/1

Контакты: Константин Юрьевич Морхов k_morkhov@mail.ru

Рак эндометрия является наиболее частым онкогинекологическим заболеванием в России. Хирургия и/или сочетание хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии остаются стандартом его терапии. Данный обзор описывает использование мультидисциплинарного подхода как современного способа ведения пациенток, страдающих раком эндометрия. При этом описаны важность молекулярной оценки в принятии решения и использование новых подходов, таких как иммунотерапия и комбинация ингибиторов контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназ.

Ключевые слова: рак тела матки, мультидисциплинарный подход, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета, ингибиторы тирозинкиназ

Для цитирования: Морхов К.Ю., Крейнина Ю.М., Покатаев И.А., Нечушкина В.М. Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022; 18(1):87–96. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96.

Interdisciplinary approach to the management of patients with uterine cancer progression

K. Yu. Morkhov¹, Yu. M. Kreinina^{2,3}, I. A. Pokataev⁴, V. M. Nechushkina⁵

¹Oncological Department of Surgical Treatment Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Treatment of Oncological Diseases of the Research Department of Innovative Technologies for Complex Diagnosis of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia;

³Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; build. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

⁴Chemotherapeutic Treatment Service of the City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Health Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁵Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 18/1 Verkhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603155, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Morkhov k_morkhov@mail.ru

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in Russia. Surgery and/or chemo- and radiotherapy remain standard clinical approach. This review describes multidisciplinary approach as the state of the art in the disease

management. We notice the importance of molecular assessment for driving the clinic decision and newly emerging medical treatments, such as immunotherapy and antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations.

Key words: endometrial cancer, multidisciplinary approach, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Morkhov K.Yu., Kreinina Yu.M., Pokataev I.A., Nechushkina V.M. Interdisciplinary approach to the management of patients with uterine cancer progression. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(1):86–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96.

Введение

Согласно данным мировой статистики, рак эндометрия занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями, а в структуре смертности находится на 14-м месте [1]. В России заболеваемость раком тела матки (РТМ) прочно удерживает 3-е место (7,8 %) – после рака молочной железы и злокачественных новообразований кожи – и 9-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [2].

Прогрессирование РТМ чаще развивается в первые 2–3 года после первичного лечения (в 60 % случаев прогрессирование выявляют в течение 2 лет, и в 76 % – в течение 3 лет) [3]. Несмотря на это, заболевание может возвращаться и спустя более чем 15 лет после завершения лечения [4, 5].

Определение тактики лечения рецидивов РТМ вызывает определенные сложности у врачей-онкогинекологов. Пациентки с прогрессированием РТМ представляют собой гетерогенную группу, где на тактику лечения и прогноз влияют гистологический подтип опухоли (эндометриоидная, серозная, светлоклеточная аденокарцинома), полнота хирургического этапа, предыдущее адъювантное лечение, интервал с момента завершения адъювантной терапии, а также размер и локализация рецидива заболевания [3, 6–12].

До настоящего времени не было опубликовано ни одного рандомизированного исследования, посвященного определению оптимальной тактики ведения этой группы пациентов. Пока клинические рекомендации ограничиваются только общими положениями. При этом выбор тактики лечения прогрессирования РТМ – более сложный процесс для клинициста, чем определение тактики лечения первичного РТМ в силу предпочтительности пациенток и ограниченности неиспользованного в адъювантном лечении терапевтического арсенала.

Особенности прогрессирования рака эндометрия

Эндометриоидная аденокарцинома низкой степени злокачественности имеет более благоприятное течение и прогноз по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой высокой степени злокачественности, серозным и светлоклеточным раком, которые

чаще диагностируются на поздних стадиях заболевания и чаще прогрессируют. Риск прогрессирования при эндометриоидной аденокарциноме низкой степени злокачественности ранних стадий составляет 10–15 % и возрастает до 50 % при эндометриоидной аденокарциноме высокой степени злокачественности, серозном, светлоклеточном раке, карциносаркоме или местно-распространенном процессе [13]. У пациенток с распространенными стадиями рака эндометрия (III–IV) прогрессирование наблюдается чаще, чем при ранних стадиях (I–II), и чаще отмечаются опухолевые очаги за пределами малого таза [14]. Согласно данным A. Mariani и соавт., частота выявления различных видов прогрессирования РТМ следующая:

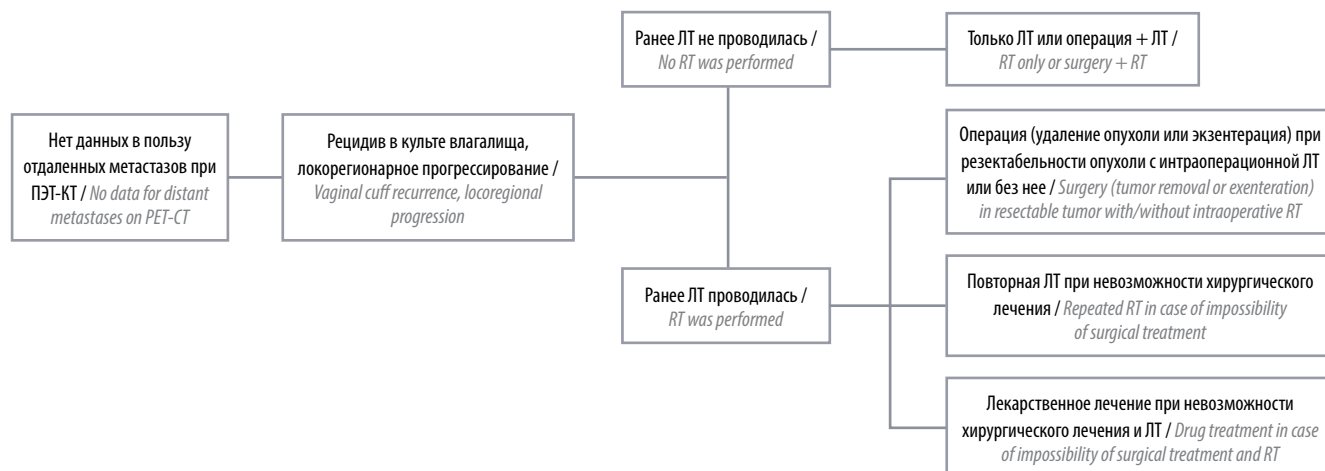
- лимфогенные метастазы возникают у 32 % пациенток (изолированные лимфогенные метастазы – у 18 %);
- гематогенные метастазы – у 48 % (изолированные гематогенные метастазы возникают у 21 %);
- имплантационные метастазы по брюшине – у 33 % (изолированное поражение по брюшине – у 18 %);
- изолированный рецидив в культе влагалища – у 18 %;
- сочетание различных вариантов прогрессирования наблюдается у 27 % пациенток [13].

Прогрессирование в пределах малого таза (локо-регионарное) диагностируется в 50 % наблюдений, у 25 % пациенток поражение локализуется за пределами таза, и у оставшихся 25 % пациенток прогрессирование возникает как в малом тазу, так и за его пределами [15, 16].

1. Локорегионарное прогрессирование РТМ. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных с прогрессированием в малом тазу составляет не более 55 % [17]. При этом размер (<2 см) [7] и более длительное время до развития рецидива заболевания (более 2 лет с момента окончания первичного лечения) [8] коррелируют с лучшим контролем опухоли. Гистологические особенности первоначального диагноза (глубина инвазии <50 % толщины миометрия и низкая степень злокачественности) служат значимыми предикторами ОВ [6].

Тактика лечения при локорегионарном прогрессировании показана на рисунке.

1.1. Тактика лечения изолированных рецидивов в культе влагалища. Прогноз у женщин с изолированным



Тактика лечения при локорегионарном прогрессировании. ЛТ — лучевая терапия; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Treatment tactics for the locoregional progression. RT — radiation therapy; PET-CT — positron emission tomography combined with computed tomography

рецидивом в культе влагалища лучше по сравнению с пациентками с прогрессированием в лимфатических узлах таза [3].

При изолированных рецидивах в культе влагалища тактика лечения и прогноз зависят от:

- проведения лучевой терапии (ЛТ) при первичном лечении;
- размеров (<2 см) и локализации рецидивной опухоли;
- времени до прогрессирования;
- гистологических особенностей первичной опухоли;
- соматического статуса пациентки [18–21].

В большинстве случаев именно объем проведенной первично ЛТ является ключевым фактором выбора тактики ведения рецидивов РТМ в культе влагалища или одиночного метастаза во влагалище.

Если у пациентки не было предшествующей ЛТ, рекомендуется сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ [22]. Американским консенсусом по лечению рецидивов рака эндометрия в таких случаях рекомендовано подведение суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр на область таза с последующей высокомоментной брахитерапией (внутриполостной или внутритканевой) на зону остаточной опухоли до СОД 70 Гр при остаточных опухолях <2 см после дистанционного облучения и до СОД 75–80 Гр при опухолях большего объема [18].

Результаты ЛТ изолированного локального рецидива в культе влагалища напрямую коррелируют с гистологической формой и степенью злокачественности установленного рецидива. В норвежском мультицентровом исследовании, опубликованном K. Lindemann и соавт. (2021), изучались результаты условно-радикальной ЛТ в средней эквивалентной дозе 70 Гр (EQD2 = 70 Гр) у 139 больных с первым центральным рецидивом РТМ после первичного хирургического

лечения без адъювантной терапии. Медиана наблюдения составила 6,66 года. Второй рецидив за период наблюдения развился у 39,6 % пациенток. Пятилетняя ОВ в когорте в целом составила 68 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 59–75) и 88 % (95 % ДИ 75–94), 72 % (95 % ДИ 55–84) и 38 % (95 % ДИ 15–60) в подгруппах низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования соответственно [23].

Схожие данные приводят авторы международного мультицентрового исследования, опубликованного в 2020 г. [24]. В рамках данного исследования проводилась ретроспективная оценка МР-характеристик вагинального рецидива у 62 больных РТМ, получавших сочетанную ЛТ — дистанционную и брахитерапию — по поводу локального рецидива в 2004–2017 гг. и ассоциации МР-параметров опухоли до начала дистанционного и брахитерапевтического этапов с показателями выживаемости. Локальный рецидив наиболее часто локализовался в куполе влагалища (75 % случаев). Опухоли с постконтрастным периферическим усилением или низким Т2-сигналом демонстрировали более длительный период до прогрессирования, ассоциированный также с гистологической формой опухоли (отношение рисков (ОР) 0,2; 95 % ДИ 0,1–0,9; $p < 0,05$). Ни абсолютный объем рецидивной опухоли, ни степень регрессии опухоли в ходе дистанционного этапа облучения не влияли значимо на полноту регрессии и последующий период до прогрессирования. Лимфоваскулярная инвазия на этапе гистерэктомии и неадекватная адъювантная ЛТ были ассоциированы с повышением частоты развития метастазов в нижней трети влагалища ($p < 0,05$ при обоих сравнениях).

Последнее положение хотелось бы отметить особо, поскольку до сих пор при раке эндометрия в большинстве отечественных клинических рекомендаций и руководств по ЛТ нижняя треть влагалища не включается

в объем адьювантной брахитерапии и дистанционного облучения [22]. Это обусловлено, по-видимому, исторически сложившейся практикой необходимости максимального сжатия зоны уретры и ануса при облучении на гамма-аппаратах и первых аппаратах для высокомоментной внутримочевой ЛТ во избежание формирования свищей, недержания мочи и кала и стриктур уретры [25]. Современные технологии наружного облучения с использованием ускорительной техники и объемное планирование брахитерапии позволяют провести безопасное облучение зон в нижней трети влагалища без риска увеличения частоты и степени тяжести осложнений после адьювантной терапии, что способно значительно снизить частоту рецидивов рака эндометрия в нижней трети влагалища.

В целом можно констатировать, что выбор модальностей при локализованном рецидиве РТМ в культе влагалища определяется на сегодняшний день уровнем хирургической и радиотерапевтической помощи, которая может быть оказана в учреждении.

При рецидиве после брахитерапии рекомендуется удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.

При рецидиве после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли или проведение интратканевой ЛТ под контролем методов визуализации. Суммарная доза выбирается с учетом ранее проведенного лечения на планируемый объем опухолевого образования и достигает 30–40 Гр [22]. В целом возникновение изолированного рецидива в культе влагалища у ранее облученных больных прогностически менее благоприятно. Пятилетняя ОВ этих пациенток не превышает 43 % [3, 26–29]. У них наиболее благоприятным считается выполнение хирургического вмешательства. Повторное облучение или химиотерапия носят, как правило, паллиативный характер [26–31].

Удаление культи влагалища с рецидивной опухолью является эффективным методом лечения при условии удаления опухоли в пределах здоровых тканей. При значительном распространении рецидивной опухоли и невозможности проведения повторной ЛТ пациенткам может выполняться экзентерация малого таза. Если в прошлом веке 5-летняя ОВ после таких операций составляла 20–45 %, а частота послеоперационных осложнений – 60–80 %, то в настоящее время 5-летняя ОВ возросла до 40–73 %, а частота осложнений снизилась до 30–48 % [18, 32–35]. Безусловно, выполнение таких обширных хирургических вмешательств сопровождается высокой частотой осложнений даже на современном этапе. Основными ранними интра- и послеоперационными осложнениями являются большая кровопотеря, сепсис, расхождение краев операционной раны, несостоятельность швов анастомоза, тромбозы глубоких вен, тромбоз легочной артерии, некрозы лоскутов и стом. К поздним послеоперационным осложнениям экзентерации

можно отнести образование свищей, стриктур мочеточников, почечную недостаточность, пиелонефрит, кишечную непроходимость. Учитывая все вышеизложенное, должен проводиться тщательный отбор пациенток для данного вида лечения. Кроме того, с пациенткой обязательно должен обсуждаться вопрос качества жизни после выполнения вмешательства. Согласно данным Кокрановского метаанализа С. Ang и соавт., в настоящее время нет доказательств высокого уровня (рандомизированных исследований), подтверждающих преимущества экзентерации по сравнению с нехирургическими методами воздействия при сравнении отдаленных результатов, осложнений проводимого лечения и качества жизни пациенток [36].

При отсутствии условий для проведения хирургического лечения и ЛТ возможна химиотерапия. Гормонотерапия целесообразна только при эндометриальном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов. Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в зоне облучения.

При распространенной рецидивной опухоли эндометрия в пределах малого таза ЛТ демонстрирует более скромные результаты, чем облучение изолированного рецидива в культе влагалища. У ранее облученных больных показатели еще ниже. Возможно проведение хирургических вмешательств различного объема в сочетании с ЛТ или химиотерапией [26].

В исследовании J. Wylie и соавт. [6] 58 больных с рецидивом РТМ получили паллиативную ЛТ, в том числе 3 пациентки – с иссечением опухоли до облучения, 13 женщин получили гормонотерапию. По результатам данной работы хирургическая циторедукция или неадьювантная химиотерапия с последующим хирургическим вмешательством или ЛТ в определенных случаях имеют преференции перед стандартным паллиативным облучением [37].

1.2. Прогрессирование в регионарных лимфатических узлах или мягких тканях таза. Регионарное прогрессирование возникает в тазовых или поясничных лимфатических узлах или в мягких тканях стенки таза за счет распространения опухолевых клеток по лимфатическим путям.

Стандартной тактикой лечения изолированного метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в случае их резектабельности является хирургическое вмешательство с последующим проведением ЛТ или химиотерапии [38].

Трехлетняя ОВ после облучения лимфогенных метастазов в малом тазу (в регионарных лимфатических узлах или у стенки таза) не превышает 10 %, а частота повторного прогрессирования в облученной зоне приближается к 100 % [3].

По данным Mayo Clinic, применение агрессивного терапевтического подхода, подразумевающего

периоперационную (включая интраоперационную) ЛТ и радикальное удаление опухоли, позволяет достичь 5-летней ОВ 47 % (медиана продолжительности жизни — 57 мес). При отсутствии опухоли в крае резекции 5-летняя ОВ достигает 71 %, при R1-резекции — 40 %, при R2-резекции — 0 % [39]. Частота осложнений лечения при таком подходе достаточно высока (64 %). Наиболее частые осложнения — тромбоэмболия легочной артерии, ишемия нижней конечности, тонкокишечная непроходимость, обструкция мочеточника, свищи. Однако необходимо помнить, что отсутствие специального лечения у данной категории больных ведет к 100 % летальному исходу.

Лимфогенные метастазы обычно плохо чувствительны к гормон- и химиотерапии [3]. Определенные надежды связывались исследователями с альтернативными путями введения цитостатиков — внутриаартериальным, интраперитонеальным — в этих случаях [25] и применением гипотаксического стереотаксического облучения (stereotactic body radiation therapy, SBRT) [40].

Варианты введения цитостатиков не влияли в целом на частоту достижения полного ответа, время до прогрессирования и общие показатели выживаемости, а проведение интраперитонеальной химиотерапии с гипертермией сопровождалось увеличением частоты и степени тяжести осложнений лечения, сопряженных как со значительной площадью всасывания противоопухолевых препаратов, так и со значимым возрастанием частоты развития спаечной непроходимости [37].

Программы SBRT — наиболее перспективный на сегодняшний день путь преодоления относительной радиорезистентности рецидивных опухолей тела матки. Пока в мировой литературе представлены в основном разрозненные одноцентровые исследования по применению данной высокопрецизионной технологии ЛТ, однако их результаты позволяют считать во многих клинических ситуациях этот вариант облучения методом выбора. Уровень локального контроля в течение 2 лет после SBRT достигает 82 %, выживаемость без отдаленного метастазирования — 54,4 %. ОВ превышает 63 % при незначительной частоте ранних и поздних осложнений выше II степени (при использовании фракционирования в СОД 30 Гр за 5 фракций) [40–44].

2. Прогрессирование за пределами малого таза. РТМ может метастазировать в легкие, кости, печень, головной мозг и другие органы. Выживаемость больных с прогрессированием за пределами малого таза составляет всего 17 % [17].

2.1. Хирургическое лечение отдаленных метастазов РТМ. Несмотря на то, что основной опцией лечения в этой ситуации является системная терапия, хирургическое лечение может продлить жизнь у тщательно отобранных пациенток с одиночными или олигометастазами в легких, печени, селезенке и головном мозге [45, 46].

Доказательная база об эффективности удаления метастатических очагов за пределами брюшной полости (легкие, надключичные, подмышечные, паховые лимфатические узлы) или метастазов в печени и селезенке представлена небольшими, большей частью ретроспективными исследованиями. Проспективные данные о результатах хирургического лечения прогрессирования РТМ за пределами малого таза крайне малочисленны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Тем не менее имеющиеся данные говорят о целесообразности хирургического лечения у данной категории пациенток только при возможности полной циторедукции (т. е. при отсутствии остаточной опухоли в организме пациентки). Соматический статус пациентки должен быть приемлемым, чтобы она смогла перенести планируемое вмешательство. При этом с пациенткой всегда обсуждается вопрос качества жизни после хирургического вмешательства.

В метаанализе J.N. Barlin и соавт. было показано статистически достоверное увеличение ОВ при выполнении полной циторедуктивной операции. Причем повышение числа пациенток с полной циторедукцией на каждые 10 % приводит к увеличению медианы продолжительности жизни на 9,3 мес [47].

По данным различных исследований, полная циторедукция возможна у 18–75 % больных с диссеминированным прогрессированием заболевания, что позволяет достичь 5-летней ОВ, близкой к 60 % [48, 49].

Определение возможности выполнения оптимальной циторедукции при предоперационном обследовании — задача очень сложная и зависящая от множества факторов. К ним относятся распространенность опухолевого процесса, общее состояние пациентки, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, качество жизни пациентки после выполнения хирургического вмешательства, опыт хирурга и др. Поэтому показания к выполнению циторедуктивной операции могут отличаться у разных пациенток и разных хирургов [38]. По данным одного из исследований, основным фактором целесообразности выполнения оптимальной циторедукции является наличие 1 опухолевого очага (отсутствие диссеминации) [50]. Наличие макроскопически определяемой остаточной опухоли после хирургического вмешательства свидетельствует о неадекватно выполненной операции и возможно только в ситуации, когда операция носит паллиативный характер и направлена на улучшение качества жизни больной (например, при кишечной непроходимости, вызванной опухолевым узлом).

Таким образом, факторы, позволяющие провести хирургическое лечение при прогрессировании РТМ за пределами брюшной полости, таковы:

- единичный опухолевый очаг или олигометастазы в одном органе;
- возможность полной циторедукции;

- сохраненный соматический статус пациентки;
- длительный безрецидивный период.

Обычно хирургический этап лечения дополняется ЛТ и/или химиотерапией.

2.2. ЛТ при отдаленных метастазах РТМ. Паллиативная ЛТ может применяться для симптоматического лечения отдаленных метастазов.

Конформная ЛТ уже давно используется для облегчения болевого синдрома при метастатическом поражении костей, для лечения метастазов в головном мозге. В последние годы наблюдается тенденция к повышению частоты использования методик гиподифракционной SBRT [19–21] в условиях олигометастатического поражения [51]. Использование SBRT или стереотаксической радиохирургии позволяет проводить неинвазивную высококонформную ЛТ, которая может обеспечить значительную дозу для опухоли, сохраняя при этом окружающие нормальные ткани. Общая частота ответа при экстракраниальной локализации метастазов РТМ достигает 82–85 %, причем частота полного регресса составляет, по данным разных авторов, не менее 65–75 % [40–44].

В последние годы активно исследуются вопросы молекулярно-генетических факторов, которые могут выступать как прогностические для эффективности ЛТ. Большинство исследователей выявлена положительная ассоциация между PI3K/AKT/mTOR, MAPK, NF-κB, EGRF, гормональным статусом и радиорезистентностью, между дефицитом механизмов репарации ДНК и радиочувствительностью при раке эндометрия. Что касается иммунной системы, исключение обоих путей CTLA-4 и PD-1 ассоциировано с большей радиочувствительностью [21, 52].

Таким образом, хирургическое лечение и ЛТ могут быть рекомендованы только отдельным, тщательно отобранным категориям пациенток с отдаленными метастазами. У большинства больных основные возможности терапии в этой ситуации заключаются в применении системного воздействия на опухолевые очаги.

Системная терапия при прогрессировании рака тела матки

Паклитаксел и карбоплатин — «золотой стандарт» 1-й линии терапии распространенного и метастатического РТМ [53, 54]. Комбинация на основе производных платины может быть предложена повторно пациенткам с прогрессированием процесса, случившимся более чем через 6 мес [23].

К сожалению, отсутствуют стандарты 2-й линии терапии. Поскольку результаты применения 2-й линии химиотерапии РТМ исторически были плохими, рандомизированных исследований, посвященных этой теме, мало, и большинство данных получено из нерандомизированных исследований II фазы. Паклитаксел продемонстрировал в них свою эффективность, при

этом частота ответа составила >20 %. Эти данные способствовали включению паклитаксела в 1-ю линию терапии [55–57]. При этом еженедельное введение паклитаксела продемонстрировало значимую эффективность у пациенток с метастатическим или рецидивирующим РТМ, предлеченных комбинацией паклитаксела и препаратов платины [58].

Также исследовались другие препараты (оксалиплатин, топотекан, антрациклины, этопозид, циклофосфамид, пеметрексед, гемцитабин и ифосфамид), но они показали низкий уровень объективного ответа [59–67].

Мегестрола ацетат одобрен как паллиативная опция при индолентном течении РТМ, особенно для высокодифференцированной аденокарциномы [68].

Учитывая нехватку терапевтических вариантов, доступных для лечения прогрессирования РТМ, большие надежды возлагались на применение новых подходов к терапии, основывающихся на молекулярно-генетических особенностях опухоли.

Принимая во внимание геномные, транскриптомные и протеомные особенности опухолевых клеток, специалисты The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) [69] предложили новую молекулярную классификацию РТМ:

- *POLE*-ультрамутированный вариант (*POLE*mut);
- вариант с дефицитом коррекционной репарации ДНК (MMRd);
- вариант с мутациями *p53* (*p53*mut);
- вариант, не имеющий специфического молекулярного профиля (NSMP).

В настоящее время в связи с появлением ингибиторов контрольных точек иммунитета наибольшее значение для определения тактики лечения имеет MSI-тестирование, которое позволяет разделить опухоли на 2 подтипа: MSI-H и MSI-S. Диагностика *POLE*-мутированного варианта и мутаций *p53* в настоящее время проводится пока только в научно-исследовательских целях. В российской клинической практике сейчас широко изучаются особенности подходов к терапии MSI-H и MSI-S вариантов РТМ.

Препарат пембролизумаб (анти-PD-1) был первым ингибитором контрольных точек, который показал частоту объективного ответа 53–57 % в когорте метастатического РТМ подтипа MSI-H [24, 71, 72]. Имеются данные о том, что потенциальная роль ингибиторов контрольных точек так же высока при еще одном подтипе РТМ с высокой частотой мутаций — *POLE*-мутированном подтипе [73]. Так, PD-1 ингибитор пембролизумаб одобрен U.S. Food and Drug Administration (FDA) для лечения прогрессирования солидных опухолей подтипа MSI-H, включая РТМ [70].

Было изучено несколько других ингибиторов иммунных контрольных точек при распространенном или метастатическом РТМ, включая ниволумаб (анти-PD-1),

авелумаб (анти-PD-L1), дурвалумаб (анти-PD-L1) и достарлимаб (анти-PD-1). Частота объективного ответа в когорте опухолей подтипа MSI-H для этих препаратов составляет 25; 27; 43 и 42 % соответственно [74–77]. В настоящее время ведется исследование III фазы по применению PD-L1-ингибитора атезолизумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином у женщин с распространенным и метастатическим раком эндометрия (AtTEnd) (EUDRACT No. 2018-001072-37) [78].

В когорте пациенток с опухолями подтипа MSI-S эффективность монотерапии ингибиторами контрольных точек намного более скромная. Например, для дурвалумаба частота объективного ответа у больных с распространенным PTM с MSI-S-опухолями составила только 3 % [79].

Долгое время отсутствовали опции терапии для этой подгруппы пациентов. 21 июля 2021 г. FDA подтвердило ранее принятое решение и одобрило применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба для лечения метастатического рака эндометрия у пациенток с отсутствием микросателлитной нестабильности (когорты MSI-S) с прогрессированием заболевания после ранее проведенной системной терапии. Решение FDA основано на результатах рандомизированного исследования III фазы 309/KEYNOTE-775, посвященного сравнению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациенток с различными гистотипами рака эндометрия, ранее получивших ≥ 1 линии системной терапии [80, 81].

Пациенток рандомизировали в 2 группы: в группу пембролизумаба 200 мг 1 раз в 21 день в комбинации с ленватинибом 20 мг 1 раз в сутки ежедневно непрерывно длительно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача (доксорубин 60 мг/м² каждые 21 день или паклитаксел 80 мг/м² еженедельно). Стратификация осуществлялась в соответствии с наличием или отсутствием dMMR/MSI-H, а при положительном статусе — в соответствии с регионом происхождения пациентки, статусом по шкале ECOG и ранее проведенной ЛТ на область малого таза. Первичными конечными точками исследования были показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В исследование было включено 827 пациенток, средний возраст их составил 65 лет; 16 % пациенток характеризовались dMMR/MSI-H. По результатам исследования медиана ВБП составила 7,2 мес в группе пембролизумаба и ленватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,47–0,66; $p < 0,0001$), а медиана ОВ — 18,3 и 11,4 мес соответственно (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75; $p < 0,0001$). Таким образом, на фоне применения исследуемой комбинации препаратов было показано достоверное увеличение выживаемости по обоим первичным конечным точкам и зафиксировано снижение отно-

сительного риска смерти пациенток на 38 % по сравнению со стандартной терапией. В подгруппе pMMR/MSI-S-пациенток (т.е. без микросателлитной нестабильности) медиана ВБП составила 6,6 мес в группе пембролизумаба и ленватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,50–0,72; $p < 0,0001$), а медиана ОВ — 17,4 и 12,0 мес соответственно (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,56–0,84; $p = 0,0001$). При проведении подгруппового анализа преимущества применения комбинации над химиотерапией по ВБП и ОВ были выявлены во всех изученных подгруппах, включая подгруппы возраста, гистологического подтипа и количества линий предшествующей терапии.

В исследование включались пациентки, ранее получившие системную терапию по поводу рака эндометрия в любом клиническом контексте, т.е. в качестве адъювантной терапии или по поводу метастатического опухолевого процесса. Таким образом, пациентки с прогрессированием рака эндометрия после ранее проведенной адъювантной химиотерапии могут получать комбинацию пембролизумаба и ленватиниба в качестве 1-й линии системной терапии.

Применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба сопровождалось повышением риска развития различных побочных эффектов. Среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести в группе комбинированной терапии наиболее часто отмечались развитие артериальной гипертензии (38 % по сравнению с 2 % в контрольной группе), снижение массы тела (10 % против 0 %) и диарея (8 % против 2 %).

Заключение

Определение тактики лечения при прогрессировании PTM — задача для междисциплинарной команды врачей. Независимо от локализации и времени прогрессирования заболевания каждый случай без исключения должен обсуждаться на онкоконсилиуме с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта.

Тактика лечения прогрессирования зависит от локализации и количества опухолевых очагов. При локорегионарном прогрессировании доминирующее значение имеют ЛТ и хирургия. Выбор терапии в данной ситуации определяется объемом предшествующей терапии и резектабельностью опухоли. Системная терапия может использоваться только при невозможности применения методов локального воздействия и проводится по тем же принципам и подходам, что и системная терапия отдаленных метастазов.

При отдаленных метастазах роль хирургического метода ограничивается небольшой когортой пациенток, у которых возможно выполнить полную циторедукцию. С точки зрения возможностей ЛТ максимальную пользу может принести применение SBRT. Ведущую роль занимает системное лечение, арсенал которого до последнего времени был ограничен применением

карбоплатина и паклитаксел в 1-й линии. Вторая и последующие линии системной терапии с применением цитостатиков и гормонотерапии не показали значительной эффективности.

Большие перспективы в лечении РТМ открылись в связи с внедрением в клиническую практику молекулярно-генетической классификации. В настоящее время появились инновационные препараты для системной терапии (ингибиторы иммунных контрольных точек для MSI-H-подтипа опухоли и комбинация

тирозинкиназного ингибитора ленватиниба с пембролизумабом для MSI-S-подтипа). Пока остается открытым вопрос о преимуществе комбинированной терапии ленватинибом с пембролизумабом у пациенток с MSI-H-статусом опухоли. Также остаются вопросы относительно оптимального подхода к терапии прогрессирования у пациенток с *POLE*mut- и *p53*mut-подтипами РТМ. Это предмет для дальнейшего изучения и проведения проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F. et al. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(4):354–361. DOI: 10.1093/jnci/djx214.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 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, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).]
- Creutzberg C.L., Van Putten W.L., Koper P.C. et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):201–9.
- Creutzberg C.L., Nout R.A., Lybeert M.L. et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e631–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.013.
- Yechieli R., Robbins J.R., Schultz D. et al. Vaginal recurrence more than 17 years after hysterectomy and adjuvant treatment for uterine carcinoma with successful salvage brachytherapy: A case report. *Case Rep Oncol* 2011;4(1):242–5. DOI: 10.1159/000328076.
- Wylie J., Irwin C., Pintilie M. et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):66–72. DOI: 10.1006/gyno.2000.5727.
- Robbins J.R., Yechieli R., Laser B. et al. Is time to recurrence after hysterectomy predictive of survival in patients with early stage endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2012;127(1):38–42.
- Boruta D.M., Gehrig P.A., Fader A.N., Olawaiye A.B. Management of women with uterine papillary serous cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;115(1):142–53.
- Olawaiye A.B., Boruta D.M. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;113(2):277–83.
- Del Carmen M.G., Boruta D.M., Schorge J.O. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(2):266–77.
- Ozen A., Falchook A.D., Varia M.A. et al. Effect of race and histology on patterns of failure in women with early stage endometrial cancer treated with high dose rate brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2015;138(2):429–33.
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Комбинированное лечение рака тела матки ранних стадий. Сибирский онкологический журнал 2013;(3):70–4. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Kuznetsov V.V. Combined treatment of early-stage uterine cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2013;(3):70–4. (In Russ.).]
- Mariani A., Dowdy S.C., Keeney G.L. et al. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):120–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.06.042.
- Abusaris H., Hoogeman M., Nuytens J.J. Re-irradiation: outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(6):591–7.
- Alders J.G., Abeler V., Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984;17(1):85.
- Нечушкина В.М. Рак тела матки (факторы прогноза и тактика лечения). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 445 с. [Nechushkina V.M. Cancer of the uterine body (prognosis factors and treatment tactics). Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2013. 445 p. (In Russ.).]
- Xu Y., Burmeister C., Hanna R.K. et al. Predictors of survival after recurrence in women with early-stage endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(6):1137–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000733.
- Schmidt A.M., Imesch P., Fink D. et al. Pelvic exenterations for advanced and recurrent endometrial cancer: clinical outcomes of 40 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):716–21.
- Lee L.J., Damato A.L., Viswanathan A.N. Clinical outcomes of high-dose-rate interstitial gynecologic brachytherapy using real-time CT guidance. *Brachytherapy* 2013;12(4):303–10.
- Hasbini A., Haie-Meder C., Morice P. et al. Outcome after salvage radiotherapy (brachytherapy ± external) in patients with a vaginal recurrence from endometrial carcinomas. *Radiation Oncol* 2002;65(1):23–8. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00212-8.
- Yard B.D., Adams D.J., Chie E.K. et al. A genetic basis for the variation in the vulnerability of cancer to DNA damage. *Nat Commun* 2016;7:11428.
- Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации Минздрава России 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-tela-matki-i-sarkomy-matki-2021.pdf>. [Cancer of the body of the uterus and uterine sarcomas. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-tela-matki-i-sarkomy-matki-2021.pdf>. (In Russ.).]
- Lindemann K., Smogeli E., Cvancarova Smastuen M. et al. Salvage radiation for pelvic relapse after surgically treated endometrial cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1367. DOI: 10.3390/cancers13061367.
- Steiner A., Alban G., Cheng T. Vaginal recurrence of endometrial cancer: MRI characteristics and correlation with patient outcome after salvage radiation therapy. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45(4):1122–31.

25. Титова В.А., Столярова И.В., Крейнина Ю.М. Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия: научно-практическое издание. Москва, Санкт-Петербург: Фолиант, 2012. 168 с. [Titova V.A., Stolyarova I.V., Kreinina Yu.M. Modern technologies for the complex treatment of endometrial cancer: a scientific and practical publication. Moscow, Saint Petersburg: Foliant, 2012. 168 p. (In Russ.)].
26. Mehta S., Gupta B. Recent advances in endometrial cancer. Springer, 2020. Pp. 257–266.
27. Jhingran A., Burke T.W., Eifel P.J. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1366–72.
28. Blecharz P., Brandys P., Urbański K. et al. Vaginal and pelvic recurrences in stage I and II endometrial carcinoma - survival and prognostic factors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:403–7.
29. Nag S., Yacoub S., Copeland L.J., Fowler J.M. Interstitial brachytherapy for salvage treatment of vaginal recurrences in previously unirradiated endometrial cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1153–9. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03019-5.
30. Abusaris H., Hoogeman M., Nuytens J.J. Re-irradiation: outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(6):591–7.
31. Tran P.T., Su Z., Hara W. et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):504–11.
32. Barakat R.R., Goldman N.A., Patel D.A. et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75(1):99–102.
33. Morris M., Alvarez R.D., Kinney W.K. et al. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996;60(2):288–91.
34. Khoury-Collado F., Einstein M.H., Bochner B.H. et al. Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):42–7.
35. Westin S.N., Rallapalli V., Fellman B. et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):546–51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.034.
36. Ang C., Bryant A., Barton D.P. et al. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4(2):CD010449.
37. Van Wijk F.H., van der Burg M.E., Burger C.W. et al. Management of recurrent endometrioid endometrial carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):314–20.
38. Zanfagnin V., Ferrero A., Biglia N. et al. The role of surgery in recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(7):741–50.
39. Dowdy S.C., Mariani A., Cliby W.A. et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):280–6.
40. Deodato F., Maccia G., Grimaldi L. et al. Stereotactic radiotherapy in recurrent gynecological cancer: A case series. *Oncol Rep* 2009;22(2):415–9.
41. Sorolla M.A., Parisi E., Sorolla A. Determinants of sensitivity to radiotherapy in endometrial cancer. *Cancers* 2020;12(7):1906. DOI: 10.3390/cancers12071906.
42. Potters L., Steinberg M., Rose C. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guidelines for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1026–32.
43. Wulf J., Haedinger U., Oppitz U. et al. Stereotactic boost irradiation for targets in abdomen and pelvis. *Radiother Oncol* 2004;70:31–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2003.10.013.
44. Lee L.J., Damato A.L., Viswanathan A.N. Clinical outcomes following 3D image-guided brachytherapy for vaginal recurrence of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):586–92.
45. Piura B., Rabinovich A., Apel-Sarid L., Shaco-Levy R. Splenic metastasis from endometrial carcinoma: report of a case and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(6):1001–6.
46. Tangjitgamol S., Levenback C.F., Beller U., Kavanagh J.J. Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(3):399–422.
47. Barlin J.N., Puri I., Bristow R.E. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):14–8.
48. Turan T., Tasci T., Karalok A. et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(9):1623–32. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000543.
49. Papadia A., Bellati F., Ditto A. et al. Surgical treatment of recurrent endometrial cancer: time for a paradigm shift. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4204–10.
50. Awtrey C.S., Cadungog M.G., Leita M.M. et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):480–8.
51. Salama J.K., Milano M.T. Radical irradiation of extracranial oligometastases. *J Clin Oncol* 2014;32(26):2902–12.
52. Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. DOI: 10.1038/nature12113.
53. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 3.2019.
54. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
55. Homesley H.D., Meltzer N.P., Nieves L. et al. A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13(1):62–5.
56. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):277–81.
57. Lissoni A., Zanetta G., Losa G. et al. Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 1996;7(8):861–3. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010768.
58. Markman M., Fowler J. Activity of weekly paclitaxel in patients with advanced endometrial cancer previously treated with both a platinum agent and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):180–2.
59. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L. et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):523–6.
60. Gupta D., Owers R.L., Kim M. et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):327–30.
61. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., Waggoner S.E. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):247–51.
62. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J., Reid G.C. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2360–4.
63. Rose P.G., Blessing J.A., Lewandowski G.S. et al. A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63(1):101–4.
64. Pawinski A., Tumolo S., Hoesel G. et al. Cyclophosphamide or ifosfamide

- in patients with advanced and/or recurrent endometrial carcinoma: a randomized phase II study of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86(2):179–83.
65. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D. et al. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):443–6.
 66. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):118–21. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.11.027.
 67. Sutton G.P., Blessing J.A., Homesley H.D. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1994;73(5):1453–5.
 68. Lentz S.S., Brady M.F., Major F.J. et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996;14:357–61.
 69. Levine D.A., Getz G., Gabriel S.B. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73.
 70. Makker V., Green A.K., Wenham R.M. et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:19. DOI: 10.1186/s40661-017-0056-7.
 71. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
 72. 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;38:1–10.
 73. Mittica G., Ghisoni E., Giannone G. et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity. *Oncotarget* 2017;8(52):90532–44.
 74. Hasegawa K., Tamura K., Katsumata N. et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) in patients (pts) with advanced or recurrent uterine cervical or corpus cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):5594.
 75. Konstantinopoulos P.A., Luo W., Liu J.F. et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2786–94. DOI: 10.1200/JCO.19.01021.
 76. Antill Y., Kok P.S., Stockler M. 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(Suppl 9):IX192.
 77. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1766–72.
 78. Clinical trials for 2018-001072-37. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001072-37>.
 79. Antill Y.C., Kok P.-S., Robledo K.P. et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):5501.
 80. 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.
 81. Makker V., Colombo N., Herraiz A.C. et al. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. *SGO Annual Meeting* 2021.

Вклад авторов

К.Ю. Морхов, Ю.М. Крейнина: концепция обзора и план статьи, написание статьи;
И.А. Покатаев, В.М. Нечушкина: написание статьи.

Authors' contributions

K.Yu. Morkhov, Yu.M. Kreinina: review concept and article design, writing the article;
I.A. Pokataev, V.M. Nechushkina: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Морхов / K.Yu. Morkhov: <https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>
Ю.М. Крейнина / Yu.M. Kreinina: <https://orcid.org/0000-0002-7229-594X>
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
В.М. Нечушкина / V.M. Nechushkina: <https://orcid.org/0000-0002-1855-9692>

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.

Financing. 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.

Статья поступила: 27.12.2021. Принята к публикации: 24.02.2022.

Article submitted: 27.12.2021. Accepted for publication: 24.02.2022.