

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126



# Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия

**А.А. Румянцев***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Алексей Александрович Румянцев [alexeymma@gmail.com](mailto:alexeymma@gmail.com)

Историческим стандартом терапии рака эндометрия в 1-й линии стала комбинация паклитаксела и карбоплатина. При лечении распространенного рака эндометрия более чем у половины пациенток, получающих такую комбинацию, через 2 года отмечается прогрессирование заболевания. Использование комбинации паклитаксел + карбоплатин в адъювантной терапии требует поиска эффективных режимов при прогрессировании после такой системной терапии. Эффективность химиотерапии при прогрессировании после системной терапии является низкой с небольшим исключением – возможно повторное применение режима паклитаксел + карбоплатин при длительном безрецидивном интервале. У четверти всех пациенток при прогрессировании после системного лечения использование монотерапии пембролизумабом при наличии микросателлитной нестабильности (или нарушений в системе репарации ДНК) продемонстрировало значимую клиническую пользу. При этом большая часть опухолей не имеет нарушений в системе репарации ДНК, и патогенетически обоснованным считается использование комбинации мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ и ингибитора контрольных точек. Первым и единственным таким режимом, описанным российскими клиническими рекомендациями, является комбинация лenvатиниба и пембролизумаба, продемонстрировавшая клиническую пользу в виде увеличения общей выживаемости.

**Ключевые слова:** метастатический рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, иммунотаргетная терапия, лenvатиниб, пембролизумаб

**Для цитирования:** Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):119–26. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126

## Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer

**A.A. Rumyantsev***N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev [alexeymma@gmail.com](mailto:alexeymma@gmail.com)

Historical standard of the first line endometrial cancer therapy was combination of paclitaxel and carboplatin. In more than a half of patients with advanced endometrial cancer receiving this combination, disease progression is observed after 2 years. Use of paclitaxel + carboplatin combination in adjuvant therapy requires search for effective regimens for progression after this systemic therapy. Chemotherapy effectiveness in progression after systemic therapy is low with a small exception: repeat administration of paclitaxel + carboplatin can be used after long platinum-free period. In a quarter of all patients with progression after systemic treatment, use of pembrolizumab monotherapy in case of microsatellite instability (or abnormalities in DNA reparation system) showed significant clinical benefit. Additionally, most tumors do not have abnormal DNA reparation system, and multitarget tyrosine kinase inhibitor and checkpoint inhibitor combination is considered pathogenetically justified. The first and only such regimen described in Russian clinical guidelines is lenvatinib and pembrolizumab combination which showed clinical benefit in the form of increased overall survival.

**Key words:** metastatic endometrial cancer, microsatellite instability, immunotarget therapy, lenvatinib, pembrolizumab

**For citation:** Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126

## Введение

В 2019 г. в России рак эндометрия (РЭ) был диагностирован у 24063 женщин, 6668 пациенток умерли от этого заболевания. В 14,4 % случаев РЭ был выявлен на III–IV стадиях опухолевого процесса. Показатели заболеваемости РЭ и смертности от него за последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне, исключение составляет 2020 г., когда было отмечено снижение абсолютного количества случаев выявленного РЭ на 3000 случаев по сравнению с предыдущим годом [1]. Не вызывает сомнений, что данная ситуация связана в первую очередь с последствиями пандемии COVID-19, влияние которой на онкологических пациентов еще только предстоит оценить: в целом по стране за 2020 г. было диагностировано на 84355 случаев злокачественных новообразований меньше, чем за предыдущий год [1]. Несомненно, в скором времени мы увидим рост числа пациенток с распространенным РЭ и другими онкологическими заболеваниями.

В настоящее время происходит значительная трансформация лечения пациенток с РЭ различных стадий главным образом вследствие появления молекулярной классификации данного заболевания, что уже нашло свое отражение в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и консенсусе по лечению РЭ ESGO/ESTRO/ESP (Европейские общества онкогинекологов, радиотерапевтов и онкологов, патологов) [2, 3]. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли должны способствовать увеличению числа пациенток, которые излечиваются после проведения первоначальной терапии. Тем не менее многие пациентки сталкиваются с необходимостью выполнения системной терапии по поводу распространенного опухолевого процесса.

Настоящая статья посвящена описанию современных подходов к выбору рациональной последовательности терапии у пациенток с метастатическим РЭ.

## Первоначальная терапия распространенного и метастатического рака эндометрия

Российские и зарубежные клинические рекомендации в качестве стандарта терапии 1-й линии для пациенток с метастатическим РЭ указывают на комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Ее эффективность была продемонстрирована в исследовании GOG-209, посвященном сравнению схемы ТАР (доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + паклитаксел 160 мг/м<sup>2</sup> в день 2) и комбинации паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> в день 1 с карбоплатином АUC6 в день 1

в качестве первоначального лечения распространенного РЭ [4, 5]. Статистический дизайн исследования был спланирован, чтобы доказать равную эффективность изучаемых комбинаций препаратов (non-inferiority). Суммарно в исследование была включена 1381 пациентка; сформированные группы сбалансированы по основным демографическим характеристикам [5].

По результатам исследования медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13 и 14 мес в группах схемы ТАР и комбинации паклитаксел + карбоплатин (отношение рисков (ОР) 1,032; 90 % доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,15), медиана общей выживаемости (ОВ) – 41 и 37 мес соответственно (ОР 1,002; 90 % ДИ 0,895–1,121). Объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 52 % пациенток в обеих группах. При этом режим химиотерапии ТАР характеризовался неблагоприятным профилем безопасности вследствие повышения частоты развития ряда нежелательных явлений III–IV степеней тяжести, включая астению, тошноту и рвоту, диарею, нефротоксичность и др.

В табл. 1 суммированы данные различных исследований 1-й линии терапии РЭ. По результатам исследования GOG-209 режим паклитаксел + карбоплатин окончательно закрепился в качестве «золотого стандарта» 1-й линии терапии РЭ, показав сравнительно высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности [6, 7]. При этом даже на фоне современного лечения в течение 12 мес с момента начала терапии прогрессирование опухолевого процесса отмечается у половины больных с метастатическим РЭ, а в течение 24 мес – у 65 % пациенток [5].

Дальнейшее развитие лекарственной терапии данного заболевания привело к широкому использованию той же схемы лечения в адъювантном режиме. В исследовании III фазы PORTEC-3 ( $n = 660$ ) продемонстрировано улучшение отдаленных результатов лечения пациенток с РЭ I–III стадий высокого риска на фоне проведения химиолучевой терапии с последующей химиотерапией паклитакселом и карбоплатином по сравнению с только лучевой терапией. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 75,5 % в группе химио- и химиолучевой терапии по сравнению с 68,6 % в группе только лучевой терапии (ОР 0,71;  $p = 0,022$ ), показатель 5-летней ОВ – 81,4 и 76,5 % соответственно [8, 9].

В рандомизированном исследовании GOG-258 ( $n = 736$ ) сравнивалась эффективность 6 курсов химиотерапии комбинацией паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + карбоплатин АUC6 в день 1 и химиолучевой

Таблица 1. Результаты сравнительных исследований различных терапевтических опций в 1-й линии лечения рака эндометрия

Table 1. Results of comparative studies of different therapeutic options in the first line of treatment for endometrial cancer

Автор, год Author, year	n	Сравниваемые препараты Compared drugs	ЧОО, % ORR, %	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Медиана ОВ, мес Median OS, months
J.T. Thigpen и соавт., 2004 [10] J.T. Thigpen et al., 2004 [10]	299	A vs AP	25 vs 42*	3,8 vs 5,2*	9,2 vs 9,0
M.S. Aapro и соавт., 2003 [11] M.S. Aapro et al., 2003 [11]	177	A vs AP	17 vs 42*	7,0 vs 8,0	7,0 vs 9,0
G.F. Fleming и соавт., 2004 [12] G.F. Fleming et al., 2004 [12]	273	AP vs TAP	34 vs 57*	5,3 vs 8,3*	12,3 vs 15,3*
D.S. Miller и соавт., 2020 [5] D.S. Miller et al., 2020 [5]	1381	TAP vs паклитаксел + карбо- платин TAP vs paclitaxel + carboplatin	52 vs 52	13,0 vs 14,0	41,0 vs 37,0

\*Различия статистически значимы.

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; А — доксорубицин; AP — доксорубицин + цисплатин; TAP — паклитаксел + доксорубицин + цисплатин.

\*Statistically significant differences.

Note. Here and in tables 2, 3: ORR — objective response rate; PFS — progression-free survival; OS — overall survival; A — doxorubicin; AP — doxorubicin + cisplatin; TAP — paclitaxel + doxorubicin + cisplatin.

терапии (лучевая терапия на фоне радиомодификации цисплатином) с последующим проведением 4 курсов химиотерапии паклитакселом и карбоплатином. Проведение внутриволостной лучевой терапии допускалось только в группе химиолучевой терапии (на усмотрение лечащего врача). По результатам исследования была констатирована равная эффективность изучаемых лечебных подходов: показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 59 % в группе химиолучевой терапии и 58 % в группе только химиотерапии (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,74–1,10). При этом в группе только химиотерапии ожидаемо было отмечено повышение риска рецидивов в культе влагалища и тазовых/парааортальных лимфатических узлах [13].

В свою очередь, в рандомизированном исследовании GOG-0249 ( $n = 601$ ) было показано, что проведение химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + карбоплатин АУС6 в день 1 с последующей брахитерапией позволяет достичь схожих результатов лечения по сравнению с дистанционной лучевой терапией при I–II стадиях РЭ высокого и промежуточно-высокого риска [14].

Кроме этого, проведение системной химиотерапии в адъювантном режиме показано всем пациенткам с неэндометриодными вариантами РЭ, включая серозную, светлоклеточную аденокарциномы и карциносаркому эндометрия, так как эти опухоли характеризуются более агрессивным биологическим потенциалом и всегда относятся к категории высокого риска [2, 6]. Преимущество адъювантной химиотерапии перед другими методами лечения может быть наиболее выраженным для серозной аденокарциномы [15].

Таким образом, границы между адъювантной терапией и системной индукционной химиотерапией при метастатическом РЭ постепенно стираются. Лечение пациенток с прогрессированием опухолевого процесса после стандартной химиотерапии следует проводить вне зависимости от контекста ее назначения.

### Вторая и последующие линии терапии метастатического рака эндометрия

В течение долгого времени пациентки с прогрессированием РЭ после первоначальной химиотерапии характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом. Так, в 2016 г. в российских национальных практических рекомендациях по лечению РЭ было указано, что прогрессирование РЭ после химиотерапии 1-й линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к химиотерапии [16]. Это связано с низкой непосредственной эффективностью традиционных противоопухолевых препаратов в данной группе больных (табл. 2).

Соответственно, на фоне применения любой из перечисленных в табл. 2 терапевтических опций не удастся достичь значимых успехов в лечении РЭ — частота объективного ответа находится на уровне 10 %, только в исследовании с паклитакселом она составляет 27,3 %, что, вероятно, связано с отсутствием применения таксанов в 1-й линии терапии этих пациенток [17]. Ни один из перечисленных вариантов противоопухолевой терапии не позволил достичь медианы ОВ более 12 мес.

Пожалуй, единственным «счастливым» исключением могут быть пациентки с длительной ремиссией

Таблица 2. Эффективность различных противоопухолевых препаратов во 2-й и последующих линиях терапии рака эндометрия  
Table 2. Efficacy of various anticancer drugs in 2<sup>nd</sup> + lines of therapy for endometrial cancer

Автор, год Author, year	Препарат Drug	n	ЧОО, % ORR, %	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Медиана ОВ, мес Median OS, months
S. Lincoln и соавт., 2003 [17] S. Lincoln et al., 2003 [17]	Паклитаксел Paclitaxel	44	27,3	Нет данных No data	10,3
A.A. Garcia и соавт., 2008 [18] A.A. Garcia et al., 2008 [18]	Доцетаксел Docetaxel	26	7,7	2,0	6,4
F.M. Muggia и соавт., 2002 [19] F.M. Muggia et al., 2002 [19]	Пегилированный липосомальный доксорибуцин Pegylated liposomal doxorubicin	42	9,5	Нет данных No data	8,2
D.S. Miller и соавт., 2002 [20] D.S. Miller et al., 2002 [20]	Топотекан Topotecan	28	9,0	Нет данных No data	Нет данных No data
P.M. Fracasso и соавт., 2006 [21] P.M. Fracasso et al., 2006 [21]	Оксалиплатин Oxaliplatin	44	13,5	Нет данных No data	Нет данных No data
D.L. Tait и соавт., 2011 [22] D.L. Tait et al., 2011 [22]	Гемцитабин Gemcitabine	24	4,0	1,7	Нет данных No data
C. Aghajanian и соавт., 2011 [23] C. Aghajanian et al., 2011 [23]	Бевацизумаб Bevacizumab	56	13,5	4,2	10,5
E. Moreira и соавт., 2018 [24] E. Moreira et al., 2018 [24]	Доксорибуцин Doxorubicin	33	12,1	4,4	8,1

опухолевого процесса после ранее проведенной платиносодержащей химиотерапии — с так называемыми платиночувствительными рецидивами заболевания [25]. S. Nagaо и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, посвященного оценке эффективности повторного назначения платиносодержащей химиотерапии при рецидивах РЭ. В исследование были включены 262 пациентки, медиана наблюдения составила 16,9 мес. По результатам исследования было выявлено, что вероятность достижения объективного ответа при повторном назначении платиносодержащей химиотерапии прямо пропорциональна времени после завершения предшествующей терапии препаратами платины. При временных интервалах <6, 6–11, 12–23 и ≥24 мес частота объективного ответа составила 25, 38, 61 и 65 % соответственно. При бесплатиновом интервале <12 и ≥12 мес медиана ВБП составила 4,4 и 10,3 мес ( $p < 0,0001$ ), медиана ОВ — 13,8 и 40,9 мес ( $p < 0,0001$ ) соответственно [25]. В то же время необходимо отметить, что при РЭ, как и при раке яичников, концепция «платиночувствительных» и «платинорезистентных» рецидивов никогда не была подтверждена в адекватно спланированных рандомизированных исследованиях.

Большим шагом вперед — прорывом для определенной группы пациенток — стало открытие роли

микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) как предиктора эффективности иммунотерапии при различных злокачественных новообразованиях. РЭ занимает 1-е место по частоте встречаемости этого биомаркера. Так, в метаанализе M. Lorenzi и соавт., включившем 26 исследований и 1302 пациентки, было показано, что частота встречаемости MSI при РЭ составляет 25 % [26].

В мультикогортном исследовании KEYNOTE-158 изучали антагонист рецепторов сигнального пути программируемой клеточной гибели (PD-1) пембролизумаб при MSI-положительных опухолях. Суммарно в данном исследовании приняли участие 90 предлеченных пациенток с метастатическим РЭ. По результатам исследования объективный ответ на терапию зарегистрирован у 48 % пациенток, медиана длительности ответа не была достигнута. Медиана ВБП составила 13,1 мес, медиана ОВ не была достигнута с медианой наблюдения 42,6 мес. При этом особенно примечательно достижение плато кривой выживаемости — через 36 и 48 мес ~40 % пациенток не имели признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Аналогичные результаты получены в другой когорте того же исследования, в которой изучалась роль мутационной нагрузки опухоли при различных злокачественных новообразованиях: при раке тела матки

( $n = 15$ ) частота объективного ответа составила 46,6 % [27]. В соответствии с полученными результатами монотерапия пембролизумабом была одобрена для пациенток с РЭ с высокой MSI (MSI-high), ранее получавших системное лечение. Данная терапевтическая опция закреплена в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению РЭ.

В то же время монотерапия антагонистами PD-1/PD-L1 не показала значимой эффективности у пациенток без MSI [28]. Наилучшей доказанной эффективностью при лечении пациенток с прогрессированием РЭ после «стандартной» химиотерапии 1-й линии обладает комбинация пембролизумаба и мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора левватиниба. Впервые эффективность этой комбинации была отмечена в неслучайном исследовании KEYNOTE-146/Study 111, в котором приняли участие 108 пациенток [29]. Частота объективного ответа среди всех включенных пациенток составила 38,0 % (95 % ДИ 28,8–47,8 %), в подгруппах пациенток с микросателлитно-стабильными (microsatellite-stable, MSS) и нестабильными (MSI-high) опухолями – 36,2 % (95 % ДИ 26,5–46,7 %) и 63,6 % (95 % ДИ 30,8–89,1 %) соответственно. Медиана ВБП и ОВ составила 7,4 и 16,7 мес соответственно. Отметим, что данные результаты были получены в категории предлеченных пациенток (половина больных получали  $\geq 2$  линий противоопухолевой терапии).

Результаты этого исследования легли в основу одобрения комбинации пембролизумаба и левватиниба в России и других странах, но нуждались в подтверждении, для чего было выполнено рандомизированное исследование III фазы Study 309/KEYNOTE-775. Включались пациентки, которым ранее была проведена платиносодержащая химиотерапия. Допускалось участие пациенток как с опухолями pMMR/MSS (pMMR – proficient mismatch repair), так и dMMR/MSI-high (dMMR – deficient mismatch repair), на долю последних приходилось 16 % популяции исследования. Рандомизация проводилась в группу комбинации пембролизумаба 200 мг каждые 3 нед и левватиниба 20 мг 1 раз в день ежедневно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача. В последней допускалось применение паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно или доксорубицина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> каждый 21 день. Первичными конечными точками исследования были ВБП и ОВ [30].

По результатам исследования медиана ВБП составила 7,2 мес в группе пембролизумаба + левватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,47–0,66;  $p < 0,0001$ ), медиана ОВ – 18,3 и 11,4 мес соответственно (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75;  $p < 0,0001$ ). В подгруппе пациенток с MSS-опухолями медиана ВБП составила 6,6 мес в группе пембролизумаба + левватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95 % ДИ

0,50–0,72;  $p < 0,0001$ ), медиана ОВ – 17,4 и 12,0 мес соответственно (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,56–0,84;  $p = 0,0001$ ) [30]. Это соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 40 % и риска смерти на 32 % по сравнению с проведением стандартной химиотерапии. В подгрупповом анализе также была выявлена высокая эффективность терапии у пациенток с редкими гистотипами РЭ (результаты суммированы в табл. 3) [31].

**Таблица 3.** Эффективность терапии комбинацией левватиниб + пембролизумаб в зависимости от гистотипа рака эндометрия (MSS)

Table 3. Efficacy of therapy with a combination of lenvatinib + pembrolizumab by the endometrial cancer histotype (MSS)

Гистотип рака эндометрия Endometrial cancer histotype	<i>n</i>	Медиана ОВ, ОР Median OS, HR	Медиана ВБП, ОР Median PFS, HR
Светлоклеточный Clear cell	46	0,34*	0,49*
Серозный Serosus	211	0,68*	0,54*
Эндометриоидный Endometrioid	386	0,78	0,59*

\*Различия статистически значимы.

**Примечание.** MSS – микросателлитно-стабильные опухоли; ОР – отношение рисков.

\*Statistically significant differences.

Note. MSS – microsatellite-stable; HR – hazard ratio.

По сравнению с химиотерапией применение комбинации левватиниба + пембролизумаба сопровождалось повышением риска развития различных нежелательных явлений. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 89 % пациенток группы комбинации по сравнению с 73 % пациенток группы химиотерапии, у 33 и 8 % пациенток соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди нежелательных явлений III–IV степеней наиболее часто отмечались развитие артериальной гипертензии (38 % против 2 %), снижение массы тела (10 % против 0 %) и диареи (8 % против 2 %) [30].

В категории пациенток с MSI-high комбинация пембролизумаба с левватинибом также продемонстрировала высокую эффективность, однако применение комбинации в этом контексте в настоящее время не одобрено. Это связано в первую очередь с тем фактом, что пембролизумаб и в монотерапии показывает хорошие результаты в данной категории пациенток [32]. В этом контексте неясно, может ли комбинация левватиниба и пембролизумаба обеспечить большую эффективность при терапии MSI-high РЭ, а сравнение комбинации с химиотерапией, выбранной в качестве



контрольной группы, представляется некорректным. При этом на долю MSI-high РЭ приходится до 25 % случаев данного заболевания, в то время как применение комбинации дает шансы на эффективную терапию остальным 75 % пациенток.

### Обсуждение

Пациентки с метастатическим РЭ характеризуются рецидивирующим течением опухолевого процесса. Большинство пациенток с распространенным опухолевым процессом будут нуждаться в проведении нескольких линий противоопухолевой терапии. Стандарт первоначального лечения этого заболевания — комбинация паклитаксела и карбоплатина — остается неизменным. Единственное исключение — небольшая часть пациенток с HER2-положительным серозным РЭ, которые дополнительно могут получить трастузумаб в состав первоначальной терапии [33]. Краеугольным камнем дальнейшей терапевтической тактики является определение MSI. На сегодняшний день с учетом высокой частоты встречаемости MSI-high при РЭ проведение молекулярно-генетического тестирования следует выполнять всем пациенткам с диссеминированным опухолевым процессом. «Золотым стандартом» определения данного биомаркера при РЭ следует считать иммуногистохимическое исследование [34].

Можно ожидать, что у каждой 4-й пациентки будет выявлен данный биомаркер при условии проведения адекватного тестирования. Это открывает очень широкие возможности для применения иммунотерапии при метастатическом РЭ — иммуногистохимическое тестирование на сегодняшний день является широкодоступным. Соответственно, если при тестировании выявляется MSI-high, назначение монотерапии пембролизумабом представляется наиболее эффективным вариантом 2-й линии противоопухолевой терапии. Несмотря на то что формально пембролизумаб при РЭ не изучался в рандомизированных исследованиях, разительные отличия в эффективности терапии данным препаратом и «традиционными» цитостатиками подтверждают его эффективность.

Как лечить тех пациенток, у которых не удалось обнаружить MSI-high? В настоящее время комбинация ленватиниба и пембролизумаба одобрена для лечения пациенток с распространенным РЭ (в случае отсутствия MSI-high или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. Отметим, что в соответствии с одобренным показанием пациентки, получившие адъювантную химиотерапию, могут быть кандидатами для назначения комбинации в качестве первоначального лечения по поводу распространенного опухолевого процесса [26]. При этом результаты исследования KEYNOTE-158/Study 309 демонстрируют, что ожидаемая эффективность терапии пембролизумабом + ленватинибом тем выше, чем раньше назначается эта комбинация [31].

Альтернативой для пациенток, которым противопоказана или не может быть назначена иммунотаргетная терапия, может быть реиндукция платиносодержащей химиотерапии, но только в тех ситуациях, когда прошло  $\geq 12$  мес с момента завершения предшествующей платиновой химиотерапии и/или был отмечен хороший эффект лечения. То же справедливо в отношении пациенток, которым в 1-й линии по какой-то причине была назначена нестандартная химиотерапия [35]. Неплатиновую монокимиотерапию следует рассматривать как опцию только в тех ситуациях, когда невозможно назначение никакого из вышеперечисленных вариантов лечения или у пациентки ранее было отмечено прогрессирование процесса на фоне более эффективных вариантов лечения.

### Заключение

Лечение метастатического РЭ предполагает последовательное проведение множества линий противоопухолевой терапии. Раннее молекулярно-генетическое тестирование и включение современной иммунотаргетной терапии в стратегию лечения позволяют достичь наилучших отдаленных результатов терапии пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
3. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer. Female genital tumours. 5<sup>th</sup> edn. Lyon: International agency for research on cancer, 2020. 639 p. (World health organization classification of tumours).
4. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Randomized phase III non-inferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2012;125(3):771.
5. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis

- of a phase III trial (NRG Oncology/ GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33): 3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
6. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):218–32. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
  7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Uterine Neoplasms. Version 1.2022. <https://www.nccn.org/> (13.06.2022). Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf).
  8. De Boer S.M., Powell M.E., Mileschkin L. et al. Adjuvant chemoradiotherapy *versus* radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):295–309. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2
  9. De Boer S.M., Powell M.E., Mileschkin L. et al. Adjuvant chemoradiotherapy *versus* radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1273–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X
  10. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D. et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3902–8. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.088
  11. Aapro M.S., van Wijk F.H., Bolis G. et al. Doxorubicin *versus* doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003;14(3): 441–8. DOI: 10.1093/annonc/mdg112
  12. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D. et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(11): 2159–66. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.184
  13. Matei D., Filiaci V., Randall M.E. et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1813181
  14. Randall M.E., Filiaci V., McMeekin D.S. et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy *versus* vaginal brachytherapy plus paclitaxel/ carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1810–8. DOI: 10.1200/JCO.18.01575
  15. Tatebe K., Hasan Y., Son C.H. Adjuvant vaginal brachytherapy and chemotherapy *versus* pelvic radiotherapy in early-stage endometrial cancer: Outcomes by risk factors. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):429–35. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.09.028
  16. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли 2016; (4 (специальный выпуск 2)):161–75. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-161-175
  17. Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2016;(4 (special issue 2)):161–75. (In Russ.). DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.09.028
  18. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S., Mannel R.S. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):22–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.013
  19. 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. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.171
  20. 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. DOI: 10.1006/gy.2002.6804
  21. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.043
  22. 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
  23. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II Trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6397
  24. Moreira E., Paulino E., Ingles Garces Á.H. et al. Efficacy of doxorubicin after progression on carboplatin and paclitaxel in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective analysis of patients treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Med Oncol* 2018;35(3):20. DOI: 10.1007/s12032-018-1086-7
  25. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/ Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):567–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021
  26. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review. *J Oncol* 2020;2020:1–17.
  27. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
  28. Maiorano B.A., Maiorano M.F.P., Cormio G. et al. How immunotherapy modified the therapeutic scenario of endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2022;12:844801. DOI: 10.3389/fonc.2022.844801
  29. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
  30. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
  31. Colombo N., Lorusso D., Herráez A.C. et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab vs treatment of physician’s choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309/ KEYNOTE-775). *Ann Oncol* 2021;32(suppl\_5):S725–72.
  32. 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
33. Fader A.N., Roque D.M., Siegel E. et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel *versus* carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044–51. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5966
34. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. 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
35. Nagao S., Nishio S., Okada S. et al. What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(2):335–42. DOI: 10.1007/s00280-015-2793-9

**ORCID автора / ORCID of author**

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Данная публикация подготовлена 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.