

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6

Цитирование: Даренская А. Д., Румянцев А. А., Гуторов С. Л., Тюляндина А. С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 6.

ЭВОЛЮЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Д. Даренская¹, А.А. Румянцев¹, С.Л. Гуторов¹, А.С. Тюляндина^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

«Золотым стандартом» I линии лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия (РЭ) является комбинация «ТС» (Паклитаксел + Карбоплатин). Гормонотерапия (ГТ) в качестве терапии I линии рекомендована ограниченной группе пациенток. До недавнего времени прогноз больных диссеминированным РЭ, несмотря на проводимые стандартные методы лечения (химиотерапия (ХТ) и ГТ), оставался неутешительным. Ни один из цитостатиков, имеющихся в арсенале онкологических химиотерапевтов, не обеспечивал долговременного контроля болезни и длительной выживаемости пациенток, получивших стандартную платиносодержащую терапию. Очевидно, что неудовлетворительные результаты лечения больных диссеминированным РЭ требовали изменения подходов к терапии и указывали на необходимость разработки более эффективных режимов лечения. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза, появление новой молекулярной классификации РЭ и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли привели к значительному прорыву в лечении диссеминированного РЭ. Одним из наиболее значительных прорывов следует считать открытие роли микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) и нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system, MMR) как предиктора высокой эффективности иммунотерапии — нового направления системной лекарственной терапии диссеминированного РЭ. Данная обзорная статья посвящена эволюции системной лекарственной терапии диссеминированного РЭ. В статье мы подробно обсуждаем результаты основных международных исследований по вопросам ГТ, ХТ I и II линий, таргетной терапии, иммунотерапии, а также иммунотаргетной терапии диссеминированного РЭ. Подробно рассматриваем такие биологические маркеры, как MSI, PD-L1, их влияние на эффективность лечения; разбираем механизм, лежащий в основе синергетического эффекта комбинации пембролизумаб + леватиниб.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, MSI, MSS, пембролизумаб, леватиниб, иммунотерапия, химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия, MMR, PD-1, PD-L1.

Рак эндометрия (РЭ) занимает одну из лидирующих позиций по распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) как в мире, так и в России. Так, в структуре заболеваемости ЗНО женского населения России в 2021 году РЭ — на 3 месте (8,1% всех ЗНО) после рака молочной железы (22,1%) и ЗНО кожи (кроме меланомы, 13,4%). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО тела матки в России в 2021 году составило 25482 случая заболевания. В 14,8% случаев РЭ был выявлен на III–IV стадиях опухолевого процесса [1,2], т. е. на тех стадиях, когда вопрос о проведении системной лекарственной терапии не вызывает сомнений.

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В течение нескольких десятилетий в лечении диссеминированного РЭ успешно используется гормонотерапия (ГТ). В качестве терапии I линии диссеминированного РЭ

ГТ может быть рекомендована ограниченной группе пациенток: при положительном гормональном статусе опухоли (рецепторы эстрогенов (РЭ+), рецепторы прогестерона (РП+)), степени дифференцировки G1-G2, при вялотекущем прогрессировании заболевания (ПЗ), отсутствии поражения висцеральных органов и симптомов болезни. У данной когорты больных РЭ ГТ может контролировать болезнь довольно долго.

ГТ прогестинами основывается на их физиологическом ингибировании эндометриальной стимуляции, индуцированной эстрогенами. Роль прогестина в лечении диссеминированного РЭ впервые была продемонстрирована R.M. Kelley и W.H. Baker в 1961 году (n = 21). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 29% [3].

Изучение трех наиболее часто используемых прогестин в лечении диссеминированного РЭ (гидроксипрогестерона капроната, медроксипрогестерона ацетата (МПА) и мегестрола ацетата (МГА)) не выявило существенных различий в их эффективности [3–5].

Таблица 1. Эффективность ГТ при диссеминированном РЭ.

Препарат	Режим лечения	Число пациентов, n	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
МПА [4] (исследование III фазы)	МПА 200 мг/сутки, per os	145	25	3,2	11,1
	МПА 1000 мг/сутки, per os	154	15	2,5	7,0
МПА или тамоксифен [16]	МПА 1 г в неделю, внутримышечно	48	56,2	–	–
	Тамоксифен 20 мг x 2 раза в сутки, per os	45	53,4	–	–
Тамоксифен [17]	Тамоксифен 20 мг x 2 раза в сутки, per os	68	10	1,9	8,8
Арзоксифен [18]	Арзоксифен 20 мг/сутки, per os	29	31	3,7	–
МПА+тамоксифен [11]	Тамоксифен 40 мг, per os, – ежедневно, в сочетании с альтернирующим еженедельным приемом МПА 200 мг, per os, – ежедневно	58	33	3	13
МГА или МГА+тамоксифен [5]	МГА	20	20	–	12
	МГА+тамоксифен	42	19	–	8,6
МГА, чередующийся с тамоксифеном [10]	МГА 80 мг x 2 раза/сутки, – каждые 3 недели, чередующийся с тамоксифеном 20 мг x 2 раза в сутки, per os, – каждые 3 недели	56	27	2,7	14,0
Анастрозол [12]	Анастрозол 1 мг/сутки, per os, – в течение ≥ 28 дней	23	9	1	6
Летрозол [13]	Летрозол 2,5 мг/сутки, – непрерывно	28	9,4	–	–
Фулвестрант [19]	Фулвестрант 250 мг, внутримышечно, – каждые 4 недели	22ER-	0	2	3
		31ER+	16	10	26
Фулвестрант [20]	Фулвестрант 250 мг, внутримышечно, – каждые 4 недели	35	11,4	2,3	13,2
Гозерелина ацетат [14]	Гозерелина ацетат 3,6 мг, подкожно, – ежемесячно	40	12	1,9	7,3
Трипторелин (агонист ГнРГ замедленного высвобождения) [15]	Трипторелин 3,75 мг, – каждые 4 недели	23	8,7	–	7,2

* ГТ – гормонотерапия; РЭ – рак эндометрия; МПА – медроксипрогестерона ацетат; МГА – мегестрола ацетат; ГнРГ – гонадотропин релизинг-гормон; ЧОО – частота объективного ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; мес. – месяцы.

Эскалация дозы прогестин не способствовала улучшению результатов прогестинотерапии [4].

Гипотеза о возможности антиэстрогенов увеличивать экспрессию РП [6,7] легла в основу назначения комбинации тамоксифена с прогестинами с целью достижения пролонгированных ремиссий. Однако большинство клинических исследований не выявили преимуществ комбинации тамоксифена с прогестинами в постоянном или последовательном режимах по сравнению с прогестинотерапией в монорежиме [5,8–11].

Ингибиторы ароматазы также не продемонстрировали значимых результатов в лечении распространенного РЭ [12,13].

При РЭ широко изучались агонисты гонадотропин релизинг-гормона (ГнРГ) [14,15]. Результаты основных исследований по эффективности ГТ при диссеминированном РЭ представлены в табл. 1.

ХИМИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Показаниями к назначению химиотерапии (ХТ) в качестве I линии являются: рецидив или исходно диссеминированная форма РЭ, быстрый рост опухоли, низкая степень дифференцировки, поражение висцеральных органов.

Эффективность I линии ХТ при распространенном или рецидивирующем РЭ изучалась в ряде рандомизированных клинических исследований III фазы.

В рандомизированное исследование III фазы, проведенное Гинекологической исследовательской группой (GOG), — GOG-48 включали пациенток распространенным или рецидивирующим РЭ, которым ранее проводилось хирургическое лечение, лучевая терапия (ЛТ) и ГТ; ни одна из них не получала предшествующую терапию цитостатиками. Пациентки были рандомизированы в 2 группы: группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² либо в группу комбинации «АС» (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², каждые 3 недели), суммарно — 8 курсов терапии [21]. Из 132 пациенток, получивших доксорубицин в монорежиме, полных регрессий (ПР) было зарегистрировано 7 (5%), частичных регрессий (ЧР) — 22 (17%), стабилизация болезни (СБ) отмечена в 73 (55%) случаях. Из 144 пациенток, получивших комбинацию «АС», ПР наблюдалась в 18 (13%) случаях, ЧР — в 25 (17%), СБ — в 75 (52%) случаях. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигла 3,2 месяцев (мес.) и 3,9 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) — 6,7 мес. и 7,3 мес. в группах доксорубицина и комбинации «АС» соответственно ($p=0,048$). Таким образом, комбинация «АС» продемонстрировала

Обзоры и аналитика

некоторое преимущество перед монотерапией доксорубицином в лечении пациенток РЭ.

В исследование III фазы GOG-107 включали пациенток рецидивирующим или распространенным РЭ III–IV стадий, которые были рандомизированы в 2 группы: группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² либо в группу комбинации «АР» (доксорубицин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², каждые 3 недели), до ПЗ, неприемлемой токсичности или кумулятивной дозы доксорубицина — 500 мг/м² [22]. Среди 150 пациенток, получивших доксорубицин в монорежиме, зарегистрировано 12 (8%) ПР и 26 (17%) ЧР, в то время как среди пациенток, получавших комбинацию «АР» (n = 131), ПР отмечена у 25 больных (19%), ЧР — у 30 (23%) (p = 0,004). Медиана ВБП в 2 группах составила 3,8 мес. и 5,7 мес. соответственно (отношение рисков (HR) — 0,736; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,577–0,939; p = 0,014), медиана ОВ — 9,2 мес. и 9,0 мес. соответственно (HR — 0,928; 95% ДИ 0,727–1,185). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были: лейкопения III–IV степени (40% — в группе монотерапии доксорубицином против 62% — в группе комбинации «АР»), тромбоцитопения (2% против 14% соответственно), анемия (4% против 22%) и тошнота/рвота (3% против 13% соответственно). Таким образом, было показано, что добавление цисплатина к доксорубицину при распространенном РЭ увеличивает ЧОО и улучшает ВБП, но не оказывает статистически значимого влияния на ОВ, при этом сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

Эти результаты послужили основой для последующих рандомизированных исследований III фазы у пациенток диссеминированным и местнораспространенным РЭ. Так, целью исследования III фазы GOG 177 [23] было определить, улучшает ли ОВ добавление паклитаксела к доксорубицину и цисплатину у женщин распространенным/рецидивирующим РЭ (n = 263). Вторичными конечными точками являлись ВБП, ЧОО и безопасность. Пациентки получали комбинацию «АР» (доксорубицин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м²) или трехкомпонентный режим «ТАР» (доксорубицин 45 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², день 1, затем паклитаксел 160 мг/м², день 2, с поддержкой филграстимом). Начальная доза доксорубицина в группе АР была снижена до 45 мг/м² у пациентов с ЛТ на органы малого таза (ОМТ) в анамнезе и у пациентов старше 65 лет. Оба режима повторялись каждые 3 недели, суммарно — до 7 курсов. ЧОО (57% против 34%; p < 0,01), медиана ВБП (8,3 мес. против 5,3 мес.; p < 0,01) и медиана ОВ (15,3 мес. против 12,3 мес.; p = 0,037) были достоверно выше в группе пациентов, получающих режим «ТАР». Профиль токсичности был приемлемым. Фебрильная нейтропения отмечена только у 2% пациентов, получавших «АР», и у 3% пациентов — получавших «ТАР». Однако в группе с Паклитакселем значительно чаще, чем в группе «АР», лечение осложнялось периферической сенсорной полинейропатией (ПСН) II–III степени (ПСН II степени — у 27% и 4%, ПСН III степени — у 12% и 1% больных соответственно). Таким образом, было

продемонстрировано, что режим «ТАР» значительно улучшает ЧОО, ВБП и ОВ по сравнению с «АР», однако высокая токсичность лечения зачастую не позволяла широко применять данный режим.

В настоящее время «золотым стандартом» I линии ХТ распространенного РЭ или его рецидивов является комбинация «ТС» (паклитаксел + карбоплатин). Ее эффективность была продемонстрирована в рандомизированном исследовании III фазы NRG Oncology GOG-209, посвященном сравнению схемы «ТАР» (доксорубицин 45 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², день 1 + паклитаксел 160 мг/м², день 2) и комбинации «ТС» (паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC6, день 1) в качестве первоначальной терапии распространенного РЭ [24,25]. Статистический дизайн исследования был спланирован таким образом, чтобы доказать равную эффективность изучаемых комбинаций препаратов (non-inferiority). Суммарно в исследование была включена 1381 пациентка; сформированные группы сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования медиана ВБП составила 13 мес. и 14 мес. в группах схемы «ТАР» и комбинации «ТС» (HR — 1,032; 90% ДИ 0,93–1,15), медиана ОВ — 41 мес. и 37 мес. соответственно (HR — 1,002; 90% ДИ 0,895–1,121). ЧОО в обеих группах — 52%. При этом режим ХТ «ТАР» характеризовался неблагоприятным профилем безопасности вследствие повышения частоты развития ряда НЯ III–IV степени, включая астению, тошноту и рвоту, диарею, нефротоксичность и др. Таким образом, достаточно высокая эффективность и удовлетворительная переносимость комбинации «ТС» закрепила данный режим ХТ в качестве режима I линии системной терапии диссеминированного РЭ [26,27].

Было проведено несколько исследований II фазы по изучению эффективности комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина по сравнению с комбинацией «ТС» в I линии лекарственной терапии диссеминированного РЭ. В исследовании MITO END-2 (n = 108) медиана ВБП в группе комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина и группе «ТС» составила 13 мес. (95% ДИ 9,2–16,8) и 8,7 мес. (95% ДИ 6,3–11,2) соответственно (p = 0,036) [28]. При этом в группе бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина достоверно чаще регистрировалась токсичность > III степени со стороны сердечно-сосудистой системы.

В рандомизированное исследование II фазы GOG-86P (n = 329) включали пациенток распространенным и рецидивирующим РЭ, ранее не получавших системной ХТ. Была проведена сравнительная оценка эффективности стандартной ХТ «ТС» и 3 режимов лечения (комбинация бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом, темсиrolимусом, паклитаксел и карбоплатин с последующей поддерживающей терапией темсиrolимусом и комбинация бевацизумаба, карбоплатина и иксабепилона с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом) [29]. На ASCO-2015 были представлены результаты этого исследования. ЧОО составляла 60%, 55% и 53%

в 3 подгруппах соответственно. Преимуществ в медиане ВБП не было продемонстрировано ни в одной изучаемой комбинации по сравнению с группой контроля: HR — 0,81, 92%ДИ 0,63–1,02; HR — 1,22, 92%ДИ 0,96–1,55 и HR — 0,87, 92%ДИ 0,68–1,11 соответственно. Однако было достигнуто достоверное увеличение медианы ОВ в группе комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина по сравнению с группой контроля — 34,0 мес. и 22,7 мес. соответственно ($p < 0,039$). Токсичность $> III$ степени в группе комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина составила 93,7%. Таким образом, добавление к стандартной ХТ бевацизумаба позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, однако его применение должно сопровождаться тщательным мониторингом побочных эффектов.

Традиционно РЭ разделяли на два подтипа в зависимости от патоморфологического варианта опухоли:

- РЭ I патогенетического типа (эндометриоидный) встречается чаще (примерно у 80% больных РЭ), развивается в более молодом возрасте, на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РЭ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстроген-секретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.
- РЭ II патогенетического типа (неэндометриоидный) (серозный) (выявляется в 20% случаев) обычно низкодифференцированный, имеет менее благоприятный

прогноз, возникает в старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия [26].

Установлено, что при серозном РЭ часто выявляется гиперэкспрессия HER-2/neu — белка-рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа, который присутствует в тканях и в норме, участвуя в регуляции деления и дифференцировки клеток. Гиперэкспрессия этого рецептора на поверхности опухолевых клеток ассоциирована с более агрессивным течением заболевания, повышенным метастатическим потенциалом опухоли и неблагоприятным прогнозом.

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы [30] оценивали эффективность применения трастузумаба в комбинации с ХТ при серозном РЭ. Трастузумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (МКА), которое селективно взаимодействует с внеклеточным доменом HER-2/neu на поверхности злокачественных клеток и тормозит их пролиферацию. В исследование включали пациенток распространенным (III–IV стадии) и рецидивирующим серозным РЭ с гиперэкспрессией HER-2/neu. Все больные ($n = 61$) были рандомизированы в 2 группы: «ТС» (контрольная группа) и «ТС» (6 курсов) в комбинации с внутривенным капельным (в/в кап.) введением трастузумаба (экспериментальная группа), до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичная конечная точка — ВБП. Среди всех участниц медиана ВБП составила 8,0 мес. (контрольная группа) по сравнению с 12,6 мес. (экспериментальная группа) ($p = 0,005$; HR — 0,44; 90%ДИ 0,26–0,76). Медиана

Таблица 2. Эффективность ХТ II линии при диссеминованном РЭ. Исследования II фазы.

Препарат	Режим лечения	Число пациентов, n	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Паклитаксел [31]	Паклитаксел 200 мг/м ² , в/в кап., каждые 21 день (175 мг/м ² -у пациенток, ранее получавших ЛТ на ОМТ)	44	27,3	—	10,3
Паклитаксел [32]	Паклитаксел 80 мг/м ² , в/в кап., 1-часовая инфузия, каждые 7 дней	15	26,7	—	—
Доцетаксел [33]	Доцетаксел 36 мг/м ² , в/в кап., 1-часовая инфузия, дни 1, 8 и 15, каждые 28 дней	26	7,7	2,0	6,4
Гемцитабин [34]	Гемцитабин 800 мг/м ² , в/в кап., 30-минутная инфузия, дни 1 и 8, каждые 21 день	23	4,0	1,7	—
Оксалиплатин [35]	Оксалиплатин 130 мг/м ² , в/в кап., 2-х-часовая инфузия, каждые 21 день	52	13,5	—	—
Доксорубин [36]	Доксорубин 60 мг/м ² , в/в кап., день 1, каждые 3 недели	17	0	2,1	5,8
Доксорубин [37]	Доксорубин 60 мг/м ² , в/в кап., день 1, каждые 3 недели	33	12,1	4,4	8,1
ПЛД [38]	ПЛД 50 мг/м ² , в/в кап., 1-часовая инфузия, каждые 4 недели	42	9,5	—	8,2
Ифосфамид [39]	Ифосфамид, 1,2 г/м ² , в/в кап., ежедневно, в течение 5 дней, каждые 4 недели + месна 300 мг/м ² , в/в, каждые 4 часа, в течение 5 дней	40	15	—	—
Этопозид [40]	Этопозид 50–60 мг/м ² /день (30 мг/м ² /день — с предшествующей ЛТ), per os, в течение 21 дня	22	0	—	—
Топотекан [41]	Топотекан 0,5–1,5 мг/м ² , в/в кап., — ежедневно, в течение 5 дней, каждые 3 недели	22	9	—	—
Пеметрексед [42]	Пеметрексед 900 мг/м ² , в/в кап., 10-минутная инфузия, каждые 21 день	25	4	2,7	9,4
Иксабепилон [43]	Иксабепилон 40 мг/м ² , 3-х-часовая инфузия, каждые 3 недели	50	12	2,9	—

*ХТ — химиотерапия; РЭ — рак эндометрия; ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; мес. — месяцы; в/в кап. — внутривенно капельно; ЛТ — лучевая терапия; ОМТ — органы малого таза; ПЛД — пегилированный липосомальный доксорубин.

Обзоры и аналитика

ВБП достигла 9,3 мес. (контрольная группа) по сравнению с 17,9 мес. (экспериментальная группа) — среди 41 пациентки с заболеванием стадии III или IV, получавших I линию терапии ($p = 0,013$; HR — 0,40; 90%ДИ 0,20–0,80), и 6,0 мес. (контрольная группа) и 9,2 мес. (экспериментальная группа) соответственно — среди 17 пациенток с рецидивом заболевания ($p = 0,003$; OR 0,14; 90%ДИ 0,04–0,53). Токсичность между группами не различалась. Таким образом, было показано, что добавление трастузумаба к «ТС» характеризуется благоприятным профилем безопасности и способствует увеличению медианы ВБП. При этом наибольший эффект отмечен при использовании трастузумаба в I линии лечения.

В отличие от ХТ I линии, II линия ХТ диссеминированного РЭ демонстрирует более худшие результаты: ЧОО намного ниже. Поскольку результаты применения ХТ II линии при РЭ неудовлетворительные, рандомизированных исследований, посвященных этой теме, мало и большинство данных по эффективности химиопрепаратов во II линии терапии диссеминированного РЭ получены в ходе нерандомизированных исследований II фазы (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наилучший результат был получен при использовании паклитаксела в монорежиме (3-х-недельный режим), где ЧОО составила 27,3% [31].

Еженедельное введение паклитаксела продемонстрировало значимую эффективность у пациенток метастати-

Таблица 3. Эффективность таргетной терапии при диссеминированном РЭ.

Препарат	Режим лечения	Число пациентов, n	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Афлиберцепт [48]	Афлиберцепт 4 мг/кг, в/в кап., каждые 14 дней	44	7	2,9	14,6
Далантерцепт [49]	Далантерцепт 1,2 мг/кг, подкожно, каждые 3 недели	28	0	2,1	14,5
Бевацизумаб [50]	Бевацизумаб 15 мг/кг, в/в кап., каждые 3 недели	52	13,5	4,2	10,5
Сунитиниб [51]	Сунитиниб 50 мг/сутки, на протяжении 4 недель, 2 недели — перерыв	33	18,1	3	19,4
Сорафениб [52]	Сорафениб 400 мг x 2 раза в сутки, рег os, цикл — каждые 28 дней	40	5	—	11,4
Бриваниб [53]	Бриваниб 800 мг, рег os, ежедневно	43	18,6	3,3	10,7
Нинтеданиб [54]	Нинтеданиб 200 мг x 2 раза в сутки	32	9,4	—	—
Цедираниб [55]	Цедираниб 30 мг/сутки, рег os, ежедневно, цикл — каждые 28 дней	48	12,5	3,65	12,5
Требаниб [56]	Требаниб 15 мг/кг, в/в кап., еженедельно	32	3,1	1,97	6,6
Гефитиниб [57]	Гефитиниб 500 мг/сутки, рег os, ежедневно	26	3,8	—	—
Эрлотиниб [58]	Эрлотиниб 150 мг/сутки	32	12,5	—	—
Цетуксимаб [59]	Цетуксимаб 400 мг/м ² , в/в кап., (начальная доза), далее — 250 мг/м ² , еженедельно, цикл — каждые 4 недели	20	5	—	—
Трастузумаб [60]	Трастузумаб 4 мг/кг, в/в кап., в течение 1 недели, далее — по 2 мг/кг, еженедельно	33	0	—	—
Лапатиниб [61]	Лапатиниб 1500 мг/сутки, рег os, ежедневно	30	3,3	—	—
Эверолимус [62]	Эверолимус 10 мг, рег os, ежедневно, цикл — каждые 28 дней	28	0	—	—
Эверолимус [63]	Эверолимус 10 мг, рег os, ежедневно	44	5	2,8	8,1
Темсирилимус [64]	Темсирилимус 25 мг, в/в кап., еженедельно, цикл — каждые 4 недели	29, не получавших х/т	14	—	—
		25, получавших х/т	4	—	—
Темсирилимус или темсирилимус + МГА, чередующийся с тамоксифеном [65]	Темсирилимус 25 мг, в/в кап., еженедельно	50	22	—	—
	Комбинация темсирилимуса еженедельно + МГА 80 мг x 2 раза в сутки, в течение 3 недель, с чередованием тамоксифена 20 мг x 2 раза в сутки, в течение 3 недель	21	14	—	—
Ридафоролимус [66]	Ридафоролимус 12,5 мг, в/в кап., в течение 5 дней, каждые 2 недели; цикл — каждые 4 недели.	45	11	—	—
Ридафоролимус или прогестины/ХТ [67]	Ридафоролимус, рег os	64	0	3,6	—
	Прогестины или ХТ	66	4	1,9	—
Эверолимус + летрозол [47]	Эверолимус 10 мг/сутки, рег os + летрозол 2,5 мг в сутки, рег os, цикл — каждые 4 недели	35	32	—	—
Темсирилимус + бевацизумаб [68]	Темсирилимус 25 мг, в/в кап., еженедельно + бевацизумаб 10 мг/кг, в/в кап., каждые 2 недели	49	24,5	5,6	16,9

*РЭ — рак эндометрия; ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; мес. — месяцы; в/в кап. — внутривенно капельно.

ческим или рецидивирующим РЭ, предлеченных комбинацией паклитаксела и препаратов платины [44].

Такие препараты, как ифосфамид, оксалиплатин, пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД), топотекан, доцетаксел в монорежиме обладают меньшей противоопухолевой активностью, нежели паклитаксел [33,35,38,39,41]. При использовании этопозиды ЧОО равнялась 0 [40].

Отдельного внимания заслуживают случаи длительной ремиссии опухолевого процесса после ранее проведенной платиносодержащей ХТ — так называемые «платиночувствительные» рецидивы заболевания. Прогностическая значимость бесплатинового интервала (PFI) после I линии ХТ распространенного РЭ изучалась во многих исследованиях [45,46]. В обзоре GOG данных 5 рандомизированных исследований III фазы по системной ХТ РЭ (n = 586) у пациенток с PFI > 6 мес. отмечено снижение относительного риска смерти на 30% по сравнению с подгруппой больных с PFI < 6 мес. (HR — 0,70; 95%ДИ 0,59–0,84, $p < 0,0001$) [45].

В многоцентровом ретроспективном исследовании SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup [46] (n = 262) проводили оценку эффективности повторного назначения платиносодержащей ХТ при рецидивах РЭ. У больных РЭ с PFI < 6 мес., 6–11 мес., 12–23 мес. и > 24 мес. ЧОО составила 25%, 38%, 61% и 65% соответственно. При проведении платиносодержащей ХТ II линии у пациенток с PFI < 6 мес., 6–11 мес., 12–23 мес. и > 24 мес., при медиане длительности наблюдения 16,9 мес., медиана ВБП составила 3,2 мес. (95%ДИ 2,3–4,3), 6,0 мес. (95%ДИ 4,4–7,3), 7,8 мес. (95%ДИ 5,8–10,6) и 13,4 мес. (95%ДИ 10,2–20,0) соответственно ($p < 0,0001$); медиана ОВ — 11,3 мес. (95%ДИ 7,9–17,5), 14,8 мес. (95%ДИ 11,5–19,5), 27,8 мес. (95%ДИ 16,6–36,1) и 43,0 мес. (95%ДИ 27,4–74,7) соответственно ($p < 0,0001$). Таким образом, «платиночувствительный» рецидив РЭ является фактором благоприятного прогноза в отношении непосредственной эффективности ХТ II линии, а также выживаемости пациенток.

Проведен ряд исследований [47–68] по изучению роли таргетной терапии в лечении диссеминированного РЭ, результаты которых, в большинстве случаев, не продемонстрировали значительных успехов: ЧОО составила 0–24,5%, медиана ВБП не превышала 5–6 мес. (табл. 3). Как видно из табл. 3, комбинация эверолимуса и летрозолы является наиболее эффективной, ЧОО — 32% [47].

ИММУНОТЕРАПИЯ

Несомненно, что столь неудовлетворительные результаты лечения пациенток диссеминированным РЭ требовали изменения подходов к терапии, разработки более эффективных режимов лечения.

Принимая во внимание геномные, транскриптомные и протеомные особенности опухолевых клеток, специалисты The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) разработали новую молекулярную классификацию РЭ, основанную на молекулярном профиле опухоли, в которой

выделяют 4 молекулярно-генетических подтипа: POLE-ультрамутированный (POLEmut), MSI-гипермутированный (MSI-h), с низким числом копий генов (не имеющий специфического молекулярного профиля, NSMP) и высоким числом копий генов (серозо-подобный, самый неблагоприятный подтип, несущий мутации TP53, p53mut) [69–73].

Попытки персонализации лекарственной терапии показали, что наибольшее значение для терапии распространенного РЭ имеет микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI). Наличие высокой микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-h) указывает на дефекты в системе репарации неспаренных оснований ДНК (deficient mismatch repair system, dMMR). Система репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (mismatch repair system, MMR) является одной из составляющих сложного механизма поддержания стабильности генома клетки. Основная функция данной системы — устранение ошибок репликации ДНК, возникающих при делении клеток, когда во время построения новой нити происходит ошибочная вставка некомплементарного нуклеотида, в результате чего возникает несоответствие. За работу системы MMR отвечают 6 генов: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MSH3 и MLH3. Наличие герминальных мутаций в этих генах приводит к развитию синдрома Линча (5% случаев РЭ). Чаще встречается другой, ненаследственный, механизм формирования dMMR, в подавляющем большинстве случаев, заключающийся в гиперметилировании участка CpG в промоторе MLH1 в самой опухоли, и, как следствие, — инактивация MLH1 [74;75]. В результате dMMR появляется большое число мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к формированию стоп-кодонов и синтезу нефункциональных белков. Микросателлиты представляют собой короткие последовательности в ДНК из 1–5 оснований, повторяющиеся до нескольких десятков раз. Микросателлиты встречаются и в норме, однако при dMMR их число увеличивается, что и может быть выявлено. Понятия dMMR и MSI описывают один и тот же процесс.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что РЭ является одним из лидеров по частоте встречаемости MSI-h/dMMR. В мета-анализе 26 исследований, опубликованном M. Lorenzi et al. в 2020 году (n = 1302), частота встречаемости MSI-h при РЭ составила 25%, причем была обнаружена схожая частота данной генетической альтерации при ранних и поздних стадиях заболевания [76].

В результате дефектной системы репликации ДНК, появления POLE-инактивирующих мутаций и dMMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), происходит значительное увеличение мутационной нагрузки в опухоли (TMB-high), что коррелирует с высоким уровнем неоантигенов и опухолеинфильтрирующих лимфоцитов CD3+ и CD8+ (TIL). Это создает определенное микроокружение опухоли, которое является благоприятным для иммунологического ответа.

Таким образом, молекулярная характеристика РЭ имеет большое значение для обоснования использования

Обзоры и аналитика

ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении данной нозологии. Одним из таких препаратов является пембролизумаб — гуманизированное МКА, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 (Programmed cell death-1, рецептор сигнального пути программируемой клеточной гибели-1) на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 (programmed cell death-1/-2 pathway ligand, лиганд рецептора сигнального пути программируемой клеточной гибели-1/-2) на опухолевой клетке (рис. 1). PD-1 — это рецептор иммунной контрольной точки, ограничивающий активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать метаболический путь с участием PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического надзора. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Проведенные исследования в области иммунотерапии злокачественных опухолей позволили выявить группу больных с MSI-h, высокочувствительных к терапии пембролизумабом в монорежиме [77–81], а также к терапии некоторыми другими антагонистами PD-L1/PD-1 [82,83].

В многоцентровом нерандомизированном открытом мультикогортном исследовании II фазы KEYNOTE-158 (NCT02628067) приняли участие предлеченные больные (n = 21), получившие одну и более стандартные линии ХТ, имеющие различные MSI-h/dMMR-распространенные солидные опухоли, включая РЭ (n = 4) [84]. Все больные получали пембролизумаб 200 мг, в/в кап., каждые 3 недели, до ПЗ или непереносимой токсичности. Первичная конечная точка — ЧОО, оцениваемая по критериям RECIST (версия 1.1). Вторичные конечные точки включали: длительность ответа, ВБП, ОВ и безопасность. При медиане длительности наблюдения 4,5 мес. ЧОО составила 42,9% (95%ДИ 21,8–66,0).

На основании первых обнадеживающих результатов данного исследования, несмотря на II фазу исследования и небольшое число больных, в 2017 году пембролизумаб в монорежиме был одобрен FDA (Американским управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для пациентов с MSI-h солидными опухолями, у которых зарегистрировано прогрессирование после предшествующей системной терапии и не имеющих альтернативных вариантов противоопухолевого лечения.

В 2022 году были представлены обновленные результаты исследования II фазы KEYNOTE-158 (NCT02628067) [85]. Следует напомнить, что в когорту D вошли пациентки РЭ независимо от статуса MSI-h/dMMR, в когорту К — больные, имеющие любую солидную опухоль MSI-h/dMMR, кроме колоректального рака. Все участники получали пембролизумаб 200 мг, в/в кап., каждые 3 недели, в течение 35 циклов. По состоянию на 5 октября 2020 года, 18 (20%) из 90 пролеченных больных РЭ завершили 35 циклов пембролизумаба и 52 (58%) пациента прекратили лечение. При медиане длительности наблюдения 42,6 мес. ЧОО

составила 48% (95%ДИ 37–60), а медиана длительности ответа не была достигнута (2,9–49,7 мес. +). Медиана ВБП составила 13,1 мес. (95%ДИ 4,3–34,4), медиана ОВ не была достигнута (27,2 мес. +). Среди всех пролеченных больных у 76% было ≥ 1 НЯ, связанное с лечением (III–IV степени — 12%). Летальных исходов, связанных с лечением, не было. Иммуноопосредованные НЯ или инфузионные реакции возникали у 28% больных (III–IV степени — у 7%; летальных исходов не было). На сегодняшний день данная терапевтическая опция прочно закреплена в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению РЭ [26,27].

При диссеминированном РЭ были изучены и другие моноклональные ингибиторы иммунных контрольных точек, включая ниволумаб (полностью человеческое IgG4-анти-PD-1 МКА), 240 мг, в/в кап., каждые 2 недели, авелумаб (анти-PD-L1), 10 мг/кг, в/в кап., каждые 2 недели, дурвалумаб (анти-PD-L1), 1500 мг, в/в кап., каждые 4 недели и достарлимаб (анти-PD-1 МКА), 500 мг, в/в кап., каждые 3 недели, 4 введения, затем — 1000 мг, в/в кап., каждые 6 недель. ЧОО при использовании данных препаратов у пациенток с MSI-h-опухолями — 23%, 26,7%, 47% и 42,3% соответственно [83,86–88].

В когорте пациенток диссеминированным РЭ с микросателлитно-стабильными опухолями (microsatellite-stable, MSS), без дефекта в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient mismatch repair system, pMMR), эффективность монотерапии ингибиторами контрольных точек намного более скромная. Например, для дурвалумаба ЧОО составляет лишь 3% [83,89].

В 2017 году были опубликованы результаты мультикогортного исследования Ib фазы KEYNOTE-028 (NCT02054806) [90], в которое включали больных распространенными PD-L1-позитивными солидными опухолями. В одну из когорт входили пациентки местно-распространенным или метастатическим PD-L1-позитивным РЭ (n = 24) с ПЗ на фоне стандартной терапии. Дополнительный анализ 19 образцов опухолевой ткани РЭ не выявил MSI-h в 94,7% случаев. Пятнадцать (62,5%) из этих 24 участниц получили, по крайней мере, две предшествующие линии терапии по поводу диссеминированной болезни. Пациентки получали пембролизумаб в монорежиме, в дозе 10 мг/кг, каждые 2 недели, на срок до 24 месяцев или до прогрессирования и/или непереносимой токсичности. Первичная конечная точка оценки эффективности — ЧОО по RECIST (версия 1.1). ЧР была зарегистрирована лишь у 13% (95%ДИ 2,8–33,6) больных (n = 3), еще у 13% достигнута СБ. У 13 (54,2%) участниц наблюдались связанные с лечением НЯ: утомляемость (20,8%), зуд (16,7%), лихорадка (12,5%) и снижение аппетита (12,5%). Связанные с лечением НЯ III степени зарегистрированы у 4 пациенток, ни у одной не было НЯ IV степени, и ни одна не прекратила лечение из-за НЯ.

Современные возможности применения иммунотерапии (в частности пембролизумаба) в монорежиме имеют свои ограничения из-за первичной резистентности, что часто связывают с иммуносупрессивными характеристиками

микроокружения опухоли. Это характеризуется большей инфильтрацией иммуносупрессивных клеток, снижающих активность эффекторных иммунных клеток: цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов [91].

ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ленватиниб является пероральным мультитаргетным ингибитором рецепторов тирозинкиназ, избирательно подавляющим киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3 типов — VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие рецепторы тирозинкиназ, задействованные в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов 1–4 типов (FGFR1–4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), а также рецепторы тирозинкиназ KIT и RET.

В исследовании I фазы [92] ленватиниб в монорежиме показал многообещающую противоопухолевую актив-

ность у больных с запущенными солидными опухолями, в том числе у 4 пациенток РЭ.

В международном открытом несравнительном многоцентровом исследовании II фазы [93,94] оценивали эффективность ленватиниба в монорежиме во II линии терапии у пациенток рецидивирующим нерезектабельным РЭ после ХТ I линии на основе препаратов платины. Первичной конечной точкой была ЧОО. Вторичные конечные точки включали: медиану ВБП, медиану ОВ и контроль над болезнью. Участницы ($n = 133$) получали ленватиниб в монорежиме, 24 мг/сутки, per os, каждые 28 дней. ЧОО составила 14,3% (95%ДИ 8,8–21,4). Длительная СБ (≥ 23 недель) наблюдалась в 23,3% случаев. Таким образом, контроль над болезнью зарегистрирован в 37,6% случаев (95%ДИ 29,3–46,4). Медиана ВБП составила 5,6 мес. (95%ДИ 3,7–6,3), а медиана ОВ — 10,6 мес. (95%ДИ 8,9–14,9). Наиболее частыми НЯ (любой степени), связанными с лечением, были: утомляемость/астения (48%), артериальная гипертензия (49%), тошнота/рвота (32%), снижение аппетита (32%) и диарея (31%).

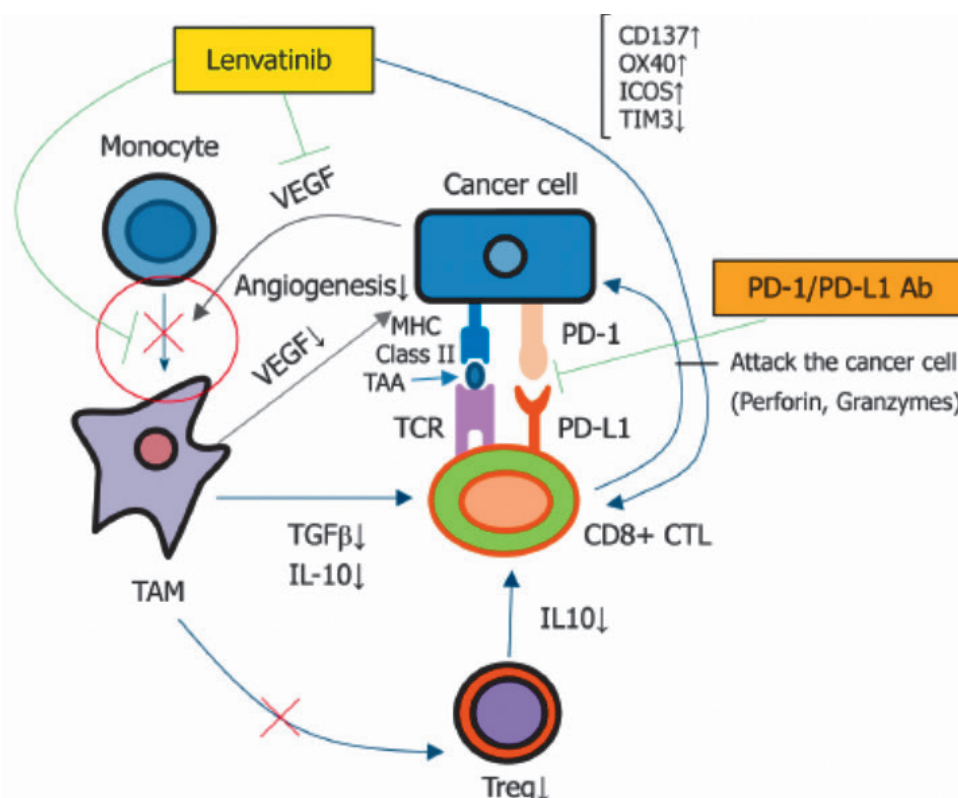


Рисунок 1. Механизм, лежащий в основе синергетического эффекта ленватиниба и пемболизумаба [97].

VEGF (Vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов;

TAM (Tumor-associated macrophage) — опухолеассоциированный макрофаг;

Treg (Regulatory T-cell) — регуляторная Т-клетка;

IL (Interleukin) — интерлейкин;

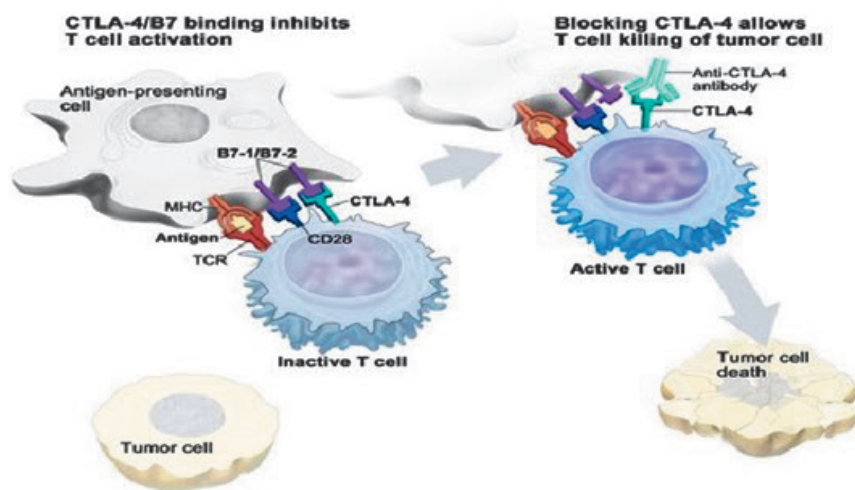
MHC (Major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости;

TAA (Tumor-associated antigen) — опухолеассоциированный антиген;

TCR (T-cell receptor) — Т-клеточный рецептор;

PD-1 (Programmed cell death-1) — рецептор сигнального пути программируемой клеточной гибели-1;

PD-L1 (Programmed cell death-1 pathway ligand) — лиганд рецептора сигнального пути программируемой клеточной гибели-1.



CTLA 4 and inhibition of the T cell response

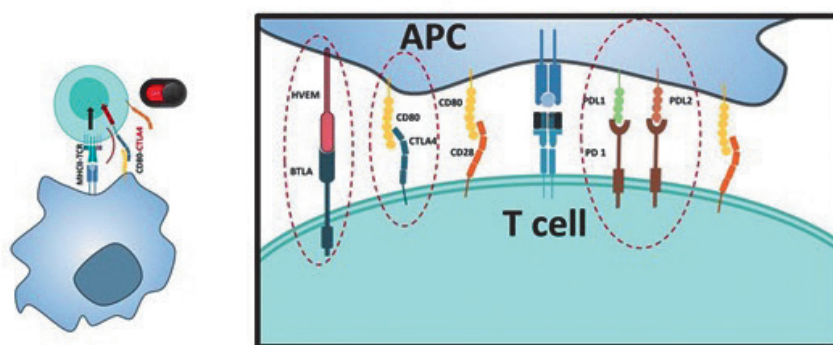


Рисунок 2. Роль CTLA4 и PD-1 в подавлении гиперактивации иммунитета.

CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4;

T-cell — Т-клетка;

APC (Antigen-presenting cell) — антиген-презентирующая клетка;

MHC (Major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости;

TCR (T-cell receptor) — Т-клеточный рецептор;

Tumor cell — опухолевая клетка;

PD-1 (Programmed cell death-1) — рецептор сигнального пути программируемой клеточной гибели-1;

PD-L1 (Programmed cell death-1 pathway ligand) — лиганд рецептора сигнального пути программируемой клеточной гибели-1.

В доклинических исследованиях ленватиниб уменьшал популяцию макрофагов, связанных с опухолью, и увеличивал количество клеток CD8⁺, вызывая иммунную активацию. Таким образом, комбинация анти-VEGF препарата ленватиниба и анти-PD-1 препарата пембролизумаба обладает противоопухолевым эффектом [95]. В экспериментальных исследованиях на моделях ксенографтных мышей комбинация ленватиниба и МКА к PD-1/PD-L1 продемонстрировала более высокую противоопухолевую активность в сравнении с монотерапией антиPD-1/PD-L1 [96].

Механизм, лежащий в основе синергетического эффекта данной комбинации препаратов, представлен на рис. 1. Рассмотрим его более подробно.

Известно, что клетки эндометриальной карциномы и микроокружение опухоли модулируют иммунный ответ. Клетки эндометриальной карциномы обладают способностью активировать путь PD-1 [98–100]. PD-1 впервые был описан в 1992 году как предполагаемый медиатор апоптоза, хотя последние данные свидетельствуют о его роли в подавлении гиперактивации иммунитета, как это делает, например, CTLA-4 [101].

Белки контрольных точек, такие как B7-1/B7-2 на антиген-презентирующих клетках (antigen-presenting cell, APC) и CTLA-4 на Т-клетках, помогают контролировать иммунные реакции организма. Когда Т-клеточный рецептор (T-cell receptor, TCR) связывается с антигеном и бел-

ками главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) на APC, а CD28 связывается с B7-1/B7-2 на APC, Т-клетка может быть активирована. Однако связывание B7-1/B7-2 с CTLA-4 удерживает Т-клетки в неактивном состоянии, поэтому они не способны уничтожать опухолевые клетки в организме. Блокирование связывания B7-1/B7-2 с CTLA-4 с помощью ингибитора иммунных контрольных точек (антитело против CTLA-4) позволяет Т-клеткам быть активными и уничтожать опухолевые клетки (рис. 2).

Являясь трансмембранным гликопротеином I типа в суперсемействе иммуноглобулинов, PD-1 обладает аминокислотной последовательностью, идентичной таковой у CTLA-4 и CD28 на 20% и 15% соответственно [102]. Человеческий PD-1 экспрессируется на Т-лимфоцитах после стимуляции TCR и связывает гомологи B7 PD-L1 (также известный как B7 H1) и PD-L2 (также известный как B7-DC, Dendritic cell), которые постоянно присутствуют на поверхности APC и в негематопоэтических тканях могут быть индуцированы провоспалительными цитокинами [103–105] (рис. 2).

Ленватиниб подавляет ангиогенез и рост опухоли посредством ингибирования VEGFR1-R3 и FGFR1-R4. Ленватиниб также ингибирует VEGF-опосредованное опухолесупрессивное микроокружение — иммуносупрессивные клетки (TAM (Tumor-associated macrophage) — опухолеассоциированный макрофаг, Treg (Regulatory T cell) — регуляторная Т-клетка, MDSC (Myeloid-derived suppressor cell) — супрессорная клетка миелоидного происхождения) и опухолесупрессивные цитокины (IL10 или TGF-β). Кроме того, ленватиниб подавляет TIM 3 (ко-ингибирующий ингибитор контрольной точки) и увеличивает содержание ко-стимулирующих молекул: CD137, OX40 и ICOS. Пембролизумаб, в свою очередь, восстанавливает истощенную активность Т-клеток, что, в конечном итоге, приводит к гибели опухолевой клетки. Таким образом, достигается синергетический эффект (рис. 1).

Впервые эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и пембролизумаба была продемонстрирована в многоцентровом нерандомизированном несравнительном открытом исследовании Ib/II фазы Study 111/KEYNOTE-146 [106], к участию в котором допускались пациентки распространенным РЭ, с ПЗ после предшествующей системной противоопухолевой терапии. Пациенток включали вне зависимости от MSI-статуса, PD-L1-статуса и гистологического подтипа опухоли (n = 108). Примерно половине больных до участия в исследовании провели ≥ 2 линий противоопухолевой терапии. У 11 (10,1%) пациенток был выявлен MSI-h. Все участницы исследования получали ленватиниб 20 мг/сутки, per os, ежедневно и пембролизумаб 200 мг, в/в кап., день 1, цикл — каждые 3 недели. Первичная конечная точка — ЧОО через 24 недели наблюдения. Вторичные конечные точки эффективности включали длительность ответа, ВБП, ОВ. Оценка ответа опухоли на лечение проводилась в соответствии с критериями иммуноассоциированного RECIST (immune-related RECIST, irRECIST). ЧОО через 24 недели среди всех включенных

в исследование пациенток составила 38,0% (95%ДИ 28,8–47,8), в подгруппе MSI-h/dMMR (n = 11) — 63,6% (95%ДИ 30,8–89,1), в подгруппе MSS (n = 94) — 36,2% (95%ДИ 26,5–46,7). Медианы длительности ответа, ВБП и ОВ 108 больных составили 21,2 мес., 7,4 мес. (95%ДИ 5,3–8,7) и 16,7 мес. соответственно. Наиболее распространенными НЯ любой степени были артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, слабость и гипотиреоз. НЯ III–IV степени, связанные с лечением, наблюдались у 83 (66,9%) пациенток. Все побочные эффекты — управляемые.

Результаты этого исследования стали регистрационными и послужили основанием для ускоренного одобрения комбинации ленватиниба и пембролизумаба для клинического применения во многих странах мира, в том числе России (FDA (Food and Drug Administration) — Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Австралийской администрацией лекарственных средств (Australian Therapeutic Goods Administration), Министерством здравоохранения Канады (Health Canada)) для лечения пациенток распространенным РЭ в случае отсутствия MSI-h или dMMR при ПЗ после предшествующей системной терапии и отсутствии показаний для хирургического лечения или ЛТ [107,108].

Эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба была подтверждена в мультицентровом рандомизированном исследовании III фазы Study 309/KEYNOTE-775 [109], в которое включали пациенток с наличием морфологически верифицированного диссеминированного РЭ, ранее получивших ≥ 1 линии системной терапии на основе препаратов платины и имеющих образец опухоли для определения статуса MMR. В общей сложности 827 участниц (697 из них — с MSS/pMMR и 130-с MSI-h/dMMR) были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1 — в группу комбинации ленватиниба 20 мг/сутки, per os, ежедневно, непрерывно длительно, и пембролизумаба 200 мг, в/в кап., день 1 (максимально — 35 циклов), цикл — каждые 3 недели (n = 411) либо в группу ХТ по выбору лечащего врача (доксорубин 60 мг/м², в/в кап., день 1, цикл — каждые 3 недели (максимальная кумулятивная доза — 500 мг/м²) или паклитаксел 80 мг/м², в/в кап., еженедельно, 3 недели лечения, 1 неделя перерыв) (n = 416). Больные были стратифицированы по статусу MMR (MSI-h/dMMR против MSS/pMMR), затем пациентки pMMR были стратифицированы по общему статусу по шкале ECOG (0 против 1), географическому региону и предшествующему облучению ОМТ. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ. Медиана ВБП оказалась значительно выше при применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом, нежели при использовании стандартной ХТ (в популяции MSS/pMMR: 6,6 мес. против 3,8 мес.; HR — 0,60; 95%ДИ 0,50–0,72; p < 0,001; все участницы: 7,2 мес. против 3,8 мес.; HR — 0,56; 95%ДИ 0,47–0,66; p < 0,001). Медиана ОВ также была достоверно выше при применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом, нежели при использовании ХТ (популяция pMMR: 17,4 мес. против 12,0 мес.; HR — 0,68; 95%ДИ 0,56–0,84; p < 0,001; общая популяция: 18,3 мес. против 11,4 мес.;

Обзоры и аналитика

Таблица 4. Эффективность комбинации левватиниба с пембролизумабом при диссеминированном РЭ. Результаты подгруппового анализа в рамках исследования Study 309/KEYNOTE-775 [110].

	Показатель	Группа	Гистологический тип опухоли (РЭ)					
			Эндометриоидный		Светлоклеточный		Серозный	
Вся когорта	Медиана ВБП	Комбинация левватиниба с пембролизумабом	7,6 мес.	HR-0,52; 95%ДИ 0,41–0,65	3,9 мес.	HR-0,47; 95%ДИ 0,24–0,92	5,7 мес.	HR-0,53; 95%ДИ 0,38–0,72
		ХТ по выбору лечащего врача	3,9 мес.		2,0 мес.		3,6 мес.	
	Медиана ОВ	Комбинация левватиниба с пембролизумабом	Не достигнута	HR-0,65; 95%ДИ 0,49–0,84	19,9 мес.	HR-0,33; 95%ДИ 0,15–0,74	12,0 мес.	HR-0,68; 95%ДИ 0,48–0,94
		ХТ по выбору лечащего врача	13,4 мес.		8,7 мес.		9,3 мес.	
Когорта pMMR	Медиана ВБП	Комбинация левватиниба с пембролизумабом	7,6 мес.	HR-0,59; 95%ДИ 0,46–0,76	3,9 мес.	HR-0,49; 95%ДИ 0,25–0,97	5,7 мес.	HR-0,54; 95%ДИ 0,39–0,75
		ХТ по выбору лечащего врача	5,0 мес.		2,0 мес.		3,6 мес.	
	Медиана ОВ	Комбинация левватиниба с пембролизумабом	20,0 мес.	HR-0,78; 95%ДИ 0,57–1,05	19,9 мес.	HR-0,34; 95%ДИ 0,15–0,78	12,0 мес.	HR-0,68; 95%ДИ 0,49–0,96
		ХТ по выбору лечащего врача	15,2 мес.		8,7 мес.		10,0 мес.	

*РЭ — рак эндометрия; pMMR (proficient mismatch repair system) — без дефекта в системе репарации неспаренных оснований ДНК; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ХТ — химиотерапия; мес. — месяцы; 95%ДИ — 95% доверительный интервал.

HR — 0,62; 95%ДИ 0,51–0,75; $p < 0,001$). Таким образом, на фоне применения комбинации пембролизумаба с левватинибом было зафиксировано снижение относительного риска прогрессирования на 40% и снижение относительного риска смерти пациенток на 38% по сравнению со стандартной ХТ. Применение комбинации левватиниба с пембролизумабом сопровождалось повышением риска развития НЯ. НЯ III–IV степени наблюдались у 88,9% больных, получавших комбинацию левватиниба с пембролизумабом, и у 72,7% — получавших ХТ; у 33% и 8,0% пациенток соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди НЯ III–IV степени в группе комбинации наиболее часто отмечались артериальная гипертензия (37,9% против 2,3% в контрольной группе), снижение массы тела (10,3% против 0,3%), снижение аппетита (7,9% против 0,5%), а также диарея (7,6% против 2,1% в группах комбинации и ХТ соответственно). Это указывает на необходимость тщательного мониторинга состояния больных на фоне проводимой терапии левватинибом с пембролизумабом.

Результаты исследования KEYNOTE-775 позволяют рассматривать комбинацию левватиниба с пембролизумабом в качестве нового стандарта терапии для пациенток распространенным РЭ, получивших ≥ 1 линии системной терапии [26,27].

На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2021 году Colombo N. были представлены данные подгруппового анализа в рамках исследования Study 309/KEYNOTE-775 [110]. Авторами проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от ряда факторов, в том числе гистотипа опухоли, статуса MMR в опухоли, предшествующей терапии. Было выявлено, что применение комбинации левватиниба с пемброли-

зумабом позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения (ВБП и ОВ) во всех подгруппах больных, независимо от гистологического подтипа опухоли, предшествующей (неoadъювантной/адъювантной) терапии, PFI, а также статуса MMR в опухоли (табл. 4). Дополнительно было выявлено, что наибольшая эффективность комбинации левватиниба с пембролизумабом отмечалась у больных, которые до включения в исследование получили только 1 линию системной терапии на основе препаратов платины (HR — 0,54; 95%ДИ 0,44–0,67) по сравнению с пациентками, получившими большее количество линий предшествующей системной терапии (HR — 0,75; 95%ДИ 0,52–1,09).

Таким образом, после проведения подгруппового анализа в рамках исследования Study 309/KEYNOTE-775 было отмечено, что комбинация левватиниба с пембролизумабом обладает высокой эффективностью при MSS РЭ, особенно в подгруппах пациенток с трудно поддающимися лечению гистологическими подтипами опухолей — светлоклеточной и серозной аденокарциномой [111,112]. Раннее начало терапии комбинацией позволяет рассчитывать на ее наибольшую эффективность. При этом пациентки с прогрессированием РЭ после ранее проведенной адъювантной ХТ могут быть кандидатами для назначения комбинации левватиниба с пембролизумабом и в качестве I линии системной терапии распространенного опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с прогрессированием РЭ представляют собой гетерогенную группу, у которых на тактику лечения и прогноз влияет множество факторов, в том числе

гистологический подтип опухоли, объем оперативного вмешательства, предыдущее адъювантное лечение, длительность интервала с момента завершения адъювантной терапии, а также размер рецидивной опухоли и ее локализация. Именно поэтому при выборе тактики лечения пациенток распространенным и рецидивирующим РЭ необходим мультидисциплинарный подход с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта. При отсутствии показаний к хирургическому лечению (при невозможности выполнить полную циторедуктивную операцию) и ЛТ (облучение проводилось на этапе первичного лечения), назначается системная лекарственная терапия.

ГТ имеет ограниченные возможности применения: эндометриоидная карцинома высокой степени дифференцировки, с экспрессией рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона). «Золотым стандартом» I линии ХТ распространенного РЭ или его рецидивов является комбинация «ТС». При серозном РЭ с наличием позитивного статуса HER-2/neu следует использовать комбинацию паклитаксела, карбоплатина и трастузумаба.

В случае прогрессирования на I линии ХТ цитостатическая терапия является малоэффективной опцией, за исключением «платиночувствительных» рецидивов, когда при длительном PFI возможно повторное применение комбинации «ТС».

Для планирования дальнейшей системной терапии всем пациенткам диссеминированным РЭ целесообразно проводить молекулярно-генетическое тестирование на MSI-h/dMMR. При выявлении в опухоли MSI-h/dMMR (25% случаев) и отсутствии необходимости в ЛТ и хирургическом лечении наиболее эффективным вариантом II линии противоопухолевой терапии будет иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме. Большая часть опухолей (около 75%) — микросателлитно-стабильные

опухоли, не имеющие нарушений в системе репарации ДНК (MSS/pMMR). Поэтому патогенетически обоснованным для данной категории пациенток в случае ПЗ после предшествующей системной терапии будет назначение комбинации ингибитора контрольных точек иммунитета пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназы леватиниба.

PD-L1-тестирование при РЭ в настоящее время не обладает доказанным клиническим значением. Диагностика POLE-мутированного варианта на сегодняшний день проводится, в основном, в научно-исследовательских целях.

Таким образом, возможности современной терапии диссеминированного РЭ позволяют значимо улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость данной категории пациенток, даже при резистентности и рефрактерности к стандартной противоопухолевой терапии.

Остается открытым вопрос о преимуществе комбинированной терапии леватинибом с пембролизумабом для пациенток с MSI-h-статусом опухоли. Кроме того, до конца еще не определена оптимальная последовательность терапии для этой категории больных. Имеются данные, которые демонстрируют, что применение леватиниба в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа позволяет восстановить чувствительность опухолевых клеток к иммунотерапии после ранее отмеченного прогрессирования [113]. Возможно, при лечении пациенток MSI-h/dMMR-позитивным РЭ наиболее рациональной станет стратегия применения пембролизумаба в монотерапии с переходом на комбинацию леватиниба с пембролизумабом в случае отсутствия эффекта или прогрессирования опухолевого процесса. Дальнейшие исследования в этой области помогут ответить на поставленные вопросы и позволят достичь новых высот в лечении данной патологии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна Д. Даренская, к. м. н., младший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: darenskaya@bk.ru

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Сергей Л. Гуторов, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: slgutorov@gmail.com

Александра С. Тюляндина, д. м. н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6

For citation: Darenskaya A. D., Rumyantsev A. A., Gutorov S. L., Tyulyandina A. S. Evolution of systemic therapy for disseminated endometrial cancer: literature review. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (2) : 6 (In Russ.).

EVOLUTION OF SYSTEMIC THERAPY FOR DISSEMINATED ENDOMETRIAL CANCER: LITERATURE REVIEW

A. D. Darenskaya¹, A. A. Rumyantsev¹, S. L. Gutorov¹, A. S. Tyulyandina^{1,2}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The TC combination regimen (paclitaxel + carboplatin) is the “gold standard” first-line therapy for disseminated endometrial cancer (EC). The use of hormone therapy (HT) in the first-line setting is limited. Until recently, patients with disseminated EC had unfavorable outcomes despite the standard-of-care treatment (chemotherapy (CHT) and HT). None of the available cytostatics could improve disease control and survival in patients who have received standard platinum-based therapy. Evidently, the poor treatment outcomes of disseminated EC suggested that therapeutic approaches should be changed, and more effective treatment regimens should be developed. The treatment of disseminated EC has been revolutionized with deeper understanding of carcinogenesis, a new molecular classification of EC, and stratification of treatment approaches according to the biological potential of the tumor. The most significant advances included understanding the role of microsatellite instability (MSI) and DNA mismatch repair (MMR) deficiencies as a predictor of high efficacy of immunotherapy, a novel class of systemic therapies for disseminated EC. This review article focuses on the evolution of systemic therapy for disseminated EC. Here we discuss in detail the results of key international trials of HT, first and second lines of chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and immunotherapeutic/targeted agents for disseminated EC. Biological markers, such as MSI and PD-L1, their correlation with the response rate, and the mechanism of synergy between pembrolizumab and lenvatinib are discussed in detail.

Keywords: endometrial cancer, microsatellite instability, MSI, MSS, pembrolizumab, lenvatinib, immunotherapy, chemotherapy, hormone therapy, targeted therapy, MMR, PD-1, PD-L1.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna D. Darenskaya, MD, PhD, Junior Research Fellow, oncologist, Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: darenskaya@bk.ru

Aleksei A. Rumyantsev, MD, PhD, Senior Research Fellow, Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Sergei L. Gutorov, MD, PhD, DSc, Leading Research Fellow, Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: slgutorov@gmail.com

Aleksandra S. Tyulyandina, MD, PhD, DSc, Head of Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой - М. : МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 .— илл .— 239 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 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, - 2022 .— илл .— 252 с.
3. Kelley R. M., Baker W. H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium // *N. Engl. J. Med.* .— 1961 — Vol. 264 .— 216–222. Doi: 10.1056/NEJM196102022640503.

4. Thigpen J. T., Brady M. F., Alvarez R. D. et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 (6) : 1736–1744. Doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
5. Pandya K. J., Yeap B. Y., Weiner L. M. et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer : An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). *Am J Clin Oncol* 2001 ; 24 (1) : 43–46. Doi: 10.1097/00000421-200102000-00007.
6. Carlson J. A., Allegra J. C., Day T. G. I. et al. Tamoxifen and endometrial carcinoma : alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1984 ; 149 (2) .– 149–153. Doi: 10.1016/0002-9378(84)90187-x.
7. Vishnevsky A. S., Tsyrlina E. V., Sofroniy D. F. et al. Criteria of endometrial carcinoma sensitivity to hormone therapy : pathogenetic type of the disease and the tumor reaction to tamoxifen // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1993 ; 14 (2) .– 139–143.
8. Kline R. C., Freedman R. S., Jones L. A. et al. Treatment of recurrent or metastatic poorly differentiated adenocarcinoma of the endometrium with tamoxifen and medroxyprogesterone acetate // *Cancer. Treat. Rep.* – 1987 ; 71 (3) .– P. 327–328.
9. Pandya K. J., Yeap B. Y., Davis T. E. Phase II study of megestrol and megestrol + tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Abstract // *Proc. Amer. Ass. Cancer. Res.* – 1989 .– Vol. 30 .– 1037 p.
10. Fiorica J. V., Brunetto V. L., Hanjani P. et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 (1) : 10–14. Doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.008.
11. Whitney C. W., Brunetto V. L., Zaino R. J. et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 (1) : 4–9. Doi: 10.1016/j.ygyno.2003.09.018.
12. Rose P. G., Brunetto V. L., VanLe L. et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 (2) : 212–216. Doi: 10.1006/gyno.2000.5865.
13. Ma B. B., Oza A., Eisenhauer E. et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 (4) : 650–658. Doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14419.x.
14. Asbury R. F., Brunetto V. L., Lee R. B. et al. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 2002 ; 25 (6) : 557–560. Doi: 10.1097/00000421-200212000-00004.
15. Lhomm'e C., Vennin P., Callet N. et al. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma : A French Anticancer Federation Study. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 (2) : 187–193. Doi: 10.1006/gyno.1999.5538.
16. Rendina G. M., Donadio C., Fabri M. et al. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1984 ; 17 (4) : 285–91. Doi: 10.1016/0028-2243(84)90071-6.
17. Thigpen T., Brady M. F., Homesley H. D. et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 (2) : 364–367. Doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.364.
18. McMeekin D. S., Gordon A., Fowler J. et al. A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 (1) : 64–69. Doi: 10.1016/s0090-8258(03)00203-8.
19. Covens A. L., Filiaci V., Gersell D. et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent / metastatic endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 (2) : 185–188. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.015.
20. Emons G., Gunthert A., Thiel F. C. et al. Phase II study of fulvestrant 250 mg / month in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer : A study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 (3) : 495–499. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.039.
21. Thigpen J. T., Blessing J. A., DiSaia P. J. et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1994. 12 (7) : 1408–1414. Doi: 10.1200/JCO.1994.12.7.1408.
22. 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) : 3902–3908. Doi: 10.1200/JCO.2004.02.088.
23. 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) : 2159–2166. Doi: 10.1200/JCO.2004.07.184.

Обзоры и аналитика

24. 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) : 3841–3850. Doi: 10.1200/JCO.20.01076.
25. 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 (3) : P. 771. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034.
26. Нечушкина В. М., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Новикова О. В., Тюляндина А. С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s², 2022 (том 12). 260–275. Doi: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s²–260–275.
27. National Comprehensive Cancer Network : Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) — Uterine Neoplasms. Version 1.2023 — December 22, 2022. Available at : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
28. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N. et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III–IV) or recurrent endometrial cancer : The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol*. 2015 May ; 33 (15 suppl) : 5502. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl. 5502.
29. Aghajanian C., Filiaci V. L., Dizon D. S. et al. A randomized phase II study of paclitaxel / carboplatin / bevacizumab, paclitaxel / carboplatin / temsirolimus and ixabepilone / carboplatin / bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (suppl) : Abstract 5500.
30. 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.
31. Lincoln S., Blessing J. A., Lee R. B. et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma : a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003 ; 88 (3) : 277–281. Doi: 10.1016/S0090-8258(02)00068-9.
32. 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). – P. 62–65. Doi: 10.1007/s10147–007–0731–5.
33. Garcia A. A., Blessing J. A., Nolte S. et al. 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) : 22–26. Doi: 10.1016/j.ygyno.2008.06.013.
34. 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). – P. 118–121. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.027.
35. 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) : 523–526. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.043>.
36. Makker V., Hensley M. L., Zhou Q. et al. Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma with Doxorubicin in Patients Progressing After Paclitaxel / Carboplatin : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience From 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 ; 23 (5) : 929–934. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182915c20>.
37. Moreira E., Paulino E., Ingles Garcés 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.
38. Muggia F. M., Blessing J. A., Sorosky J. et al. 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) : 2360–2364. Doi: 10.1200/JCO.2002.08.171.
39. 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) : 1453–1455. Doi: 10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cnrcr2820730521>3.0.co;2-x.
40. 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). – P. 101–104. Doi: 10.1006/gyno.1996.0286.
41. Miller D. S., Blessing J. A., Lentz S. S. et al. 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) : 247–251. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6804>.
42. 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. Doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.004.

43. Dizon D. S., Blessing J. A., McMeekin D. S. et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer : Gynecologic Oncology Group trial 129-P // J. Clin. Oncol. – 2009. – 27 (19). – P. 3104–3108. Doi: 10.1200/JCO.2008.20.6995.
44. 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. Doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.019.
45. Moore K. N., Tian C., McMeekin S. et al. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer? *Cancer* 2010 ; 116 (23) : 5407–14. Doi: 10.1002/cncr.25480.
46. 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 Dec ; 131 (3) : 567–73. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
47. Slomovitz B. M., Jiang Y., Yates M. S. et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (8) : 930–936. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.3401.
48. Coleman R. L., Sill M. W., Lankes H. A. et al. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 (3) : 538–543. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.
49. Makker V., Filiaci V. L., Chen L. M. et al. Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor fusion protein, for the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : an NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study 0229N. *Gynecol Oncol.* 2015 ; 138 (1) : 24–9. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.006.
50. 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) : 2259–2265. Doi: 10.1200/JCO.2010.32.6397.
51. Castonguay V., Lheureux S., Welch S. et al. A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma : A study of the Princess Margaret, Chicago and California Consortia. *Gynecol Oncol* 2014 ; 134 (2) : 274–280. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.016.
52. Nimeiri H. S., Oza A. M., Morgan R. J. et al. A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/ carcinosarcoma : A trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecol Oncol* 2010 ; 117 (1) : 37–40. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.013.
53. Powell M. A., Sill M. W., Goodfellow P. J. et al. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 (1) : 38–43. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.083.
54. Dizon D. S., Sill M. W., Schilder J. M. et al. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 (3) : 441–445. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001.
55. Bender D., Sill M. W., Lankes H. A. et al. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015 ; 138 (3) : 507–512. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.018.
56. Moore K. N., Sill M. W., Tenney M. E. et al. A phase II trial of trebananib (AMG 386 ; IND#111071), a selective angiopoietin 1/ 2 neutralizing peptibody, in patients with persistent/ recurrent carcinoma of the endometrium : An NRG / Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2015 ; 138 (3) : 513–518. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.006.
57. Leslie K. K., Sill M. W., Fischer E. et al. A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 (3) : 486–494. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.019.
58. Oza A. M., Eisenhauer E. A., Elit L. et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer : NCIC IND-148. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (26) : 4319–4325. Doi: 10.1200/JCO.2007.15.8808.
59. Slomovitz B. M., Chelariu-Raicu A., Schmeler K. M. et al. Phase 2 study of cetuximab (Erbix) in patients with progressive or recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 ; 30 (11) : 1733–1737. Doi: 10.1136/ijgc-2020-001859.
60. Fleming G. F., Sill M. W., Darcy K. M. et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 (1) : 15–20. Doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.025.
61. Leslie K. K., Sill M. W., Lankes H. A. et al. Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 (2) : 345–350. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.127.
62. Slomovitz B. M., Lu K. H., Johnston T. et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2010 ; 116 (23) : 5415–5419. Doi: 10.1002/cncr.25515.
63. Ray-Coquard I., Favier L., Weber B. et al. Everolimus as second- or third-line treatment of advanced endometrial cancer : ENDORAD, a phase II trial of GINECO. *Br J Cancer* 2013 ; 108 (9) : 1771–1777. Doi: 10.1038/bjc.2013.183.

Обзоры и аналитика

64. Oza A. M., Elit L., Tsao M. S. et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer : A trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (24) : 3278–3285. Doi: 10.1200/JCO.2010.34.1578.
65. Fleming G. F., Filiaci V. L., Marzullo B. et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 132 (3) : 585–592. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.015.
66. Colombo N., McMeekin D. S., Schwartz P. E. et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer : Results of a single-arm, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013 ; 108 (5) : 1021–1026. Doi: 10.1038/bjc.2013.59.
67. Oza A. M., Pignata S., Poveda A. et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (31) : 3576–3582. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.8871.
68. Alvarez E. A., Brady W. E., Walker J. L. et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 (1) : 22–27. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022.
69. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N., Cherniack A. D., Akbani R., Liu Y., Shen H., Robertson A. G., Pashtan I., Shen R., Benz C. C., Yau C., Laird P. W., Ding L., Zhang W., Mills G. B., Kucherlapati R., Mardis E. R., Levine D. A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May ; 497 (7447) : 67–73. Doi: 10.1038/nature12113.
70. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S. et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers // *Br J Cancer*. 2015 ; 113 (2) : 299–310. Doi: 10.1038/bjc.2015.190.
71. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S. et al. Confirmation of ProMisE : a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer // *Cancer*. – 2017. – №123. – P. 802–813.
72. Talhouk A., Hoang L. N., McConechy M. K. et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy : earlier prognostic information to guide treatment // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – №143 (1). – P. 46–53. Doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.
73. Kandoth C., Schultz N., Cherniack A. D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // *Nature*. – 2013. – 497 (7447). – P. 67–73. Doi: 10.1038/nature12113.
74. Bansal N., Yendluri V., Wenham R. M. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // *Cancer Control*. – 2009. – №16 (1). – P. 8–13. Doi: 10.1177/107327480901600102.
75. Chernukha G. E., Dumanovskaya M. R., Burmenskaya O. V. et al. Expression of apoptosis-regulatory genes in different endometrial hyperplasia types and endometrioid carcinoma // *Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – № 1. – P. 63–69.
76. 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 ; 1–17. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
77. 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.
78. 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 (26) : 2509–20. Doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
79. Marabelle A., Le D. T., Ascierto P. A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability / mismatch repair-deficient cancer : Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (1) : 1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
80. Keytruda (pembrolizumab) [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck Sharp & Dohme, 2018.
81. Arora E., Masab M., Mittar P. et al. Role of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cureus* 2018 ; 10 : e2521.
82. Oaknin A., Tinker A. V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *Future Oncol*. 2021 ; 17 (29) : 3781–3785. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0598>.
83. Antill Y., Kok P. S., Stockler M. R. et al. Updated results of activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status : The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *Ann Oncol* 2019 ; 30 (Suppl 9) : P. ix192. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.011>.
84. Diaz L. A., Marabelle A., Delord J. P. et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncology*. 2017 ; 35 (15) : 3071. Doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3071.
85. 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.
86. 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. Doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.5594.

87. 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 (30) : 2786–94. Doi: 10.1200/JCO.19.01021.
88. Oaknin A., Tinker A. V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the antiprogrammed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer : a non-randomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020 ; 6 (11) : 1766–1772. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4515.
89. Antill Y. C., Kok P. – S., Robledo K. 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) : abstr 5501. Doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5501.
90. Ott P. A., Bang Y. J., Berton-Rigaud D. et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer : Results From the KEYNOTE-028 Study *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1 ; 35 (22) : 2535–2541. Doi: 10.1200/JCO.2017.72.5952.
91. Binnewies M., Roberts E. W., Kersten K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018 ; 24 (5) : 541–50. Doi: 10.1038/s41591-018-0014-x.
92. Hong D. S., Kurzrock R., Wheler J. J. et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 4801–10. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3063.
93. Vergote I., Powell M. A., Teneriello M. G. et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 ; 156 (3) : 575–582. Doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.039.
94. Vergote I., Teneriello M., Powell M. A. et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer : Angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (15 Suppl) : abstr 5520.
95. Mittica G., Ghisoni E., Giannone G., et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer : preclinical rationale and clinical activity // *Oncotarget* . – 2017 . – 8 (52) . – P. 90532–90544. Doi: 10.18632/oncotarget.20042.
96. Lenvima (lenvatinib) [package insert]. Woodcliff Lake, NJ, Eisai, 2019.
97. Kudo M. Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma : Predictions for 2019 and beyond. *World J Gastroenterol* 2019 ; 25 (7) : 789–807. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i7.789>.
98. Vanderstraeten A., Tuyaerts S., Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development // *J. Reprod. Immunol* . – 2015 . – 109 . – P. 7–16. Doi: 10.1016/j.jri.2014.12.006.
99. Herzog T. J., Arguello D., Reddy S. K., et al. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers : implications for immunotherapy // *Gynecol. Oncol* . – 2015 . – 137 (suppl 1) . – P. 204–205.
100. Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q. M. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer // *N. Engl. J. Med* . – 2012 . – 366 (26) . – P. 2455–2465. Doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
101. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K. et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death // *EMBO J* . – 1992 . – 11 (11) . – P. 3887–3895. Doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
102. Carreno B. M., Collins M. The B7 family of ligands and its receptors : new pathways for costimulation and inhibition of immune responses // *Annu. Rev. Immunol* . – 2002 . – 20 . – P. 29–53. Doi: 10.1146/annurev.immunol.20.091101.091806.
103. Latchman Y., Wood C. R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation // *Nat. Immunol* . – 2001 . – 2 (3) . – P. 261–268. Doi: 10.1038/85330.
104. Francisco L. M., Sage P. T., Sharpe A. H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity // *Immunol. Rev* . – 2010 . – 236 . – P. 219–242. Doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
105. Freeman G. J., Long A. J., Iwai Y. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation // *J. Exp. Med* . – 2000 . – 192 (7) . – P. 1027–1034. Doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
106. Makker V., Taylor M. H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (26) : 2981–2992. Doi: 10.1200/JCO.19.02627.
107. 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) : 5062–5067. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979.
108. U. S. Food and Drug Administration. Simultaneous review decisions for pembrolizumab plus lenvatinib in Australia, Canada and US. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/simultaneous-review-decisions-pembrolizumab-plus-lenvatinib-australia-canada-and-us>. Accessed March 18, 2020.
109. Makker V., Colombo N., Herráez A. C., et al. A multicenter, open-label, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 ; 162 (suppl 1) : S4 [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00657-0](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00657-0).

Обзоры и аналитика

110. Colombo N., Lorusso D., Casado A., 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). Presented at : European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2021 ; September 16–21, 2021. Abstract 726MO.
111. Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 ; 24 (3 Suppl.) : S90 — S95. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000297>.
112. Sagae S., Susumu N., Viswanathan A. N. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 ; 24 (3 Suppl.) : S83 — S89. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000264>.
113. Lee C. – H., Shah A. Y., Hsieh J. J., Rao A., Pinto A., Bilen M. A. et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1 / PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *J Clin Oncol*. 2020 ; 38 (15 Suppl.): abstr 5008. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008.