

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 618.145-006.6-08

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-7-15>**ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ MSS/рММР-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ**¹К.Н.Тесленко, ¹А.С.Сарматова, ^{1,2}Р.В.Орлова¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а**Контакты:** Тесленко Ксения Николаевна, e-mail: teslenkoksenia@mail.ru**Аннотация**

Лекарственная терапия распространенного рака эндометрия (РЭ) долгие годы оставалась сложной задачей для практической онкологии. Несмотря на эффективность в 1-й линии стандартной платиновой химиотерапии, у большинства пациенток развивалась резистентность к проводимому лечению и дальнейшее прогрессирование заболевания. Стандарта терапии 2-й и последующих линий не существовало, так как имеющиеся химиопрепараты демонстрировали неудовлетворительные результаты в плане эффективности. Ситуация изменилась после открытия роли микросателлитной нестабильности (MSI)/нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) как предиктивного маркера эффективности иммунотерапии, которая встречается в 25% случаев РЭ. С 2020 г. в практических рекомендациях «Рак тела матки и саркомы матки» RUSSCO прописана необходимость определения MSI или dMMR при прогрессировании рака тела матки (РТМ), если это не было сделано ранее. Для этого применяют ИГХ метод (определение дефицита системы репарации ММР), при невозможности — ПЦР (определение наличия микросателлитной нестабильности MSI). В зависимости от статуса опухоли рекомендовано назначение иммунной (монотерапия пембролизумабом при dMMR) или иммунотаргетной (комбинация леватиниба и пембролизумаба при рММР) терапии во 2-й линии. С 2023 года данные режимы вынесены в режим предпочтения, а химиотерапия — в прочие режимы. В данной статье мы приводим существующие литературные данные по эффективности иммунотаргетного режима, практический опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в использовании комбинации леватиниб + пембролизумаб, а также иллюстрируем статистические данные реальным клиническим примером, отображающим несомненную эффективность данной тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, леватиниб

Для цитирования: Тесленко К.Н., Сарматова А.С., Орлова Р.В. Иммунотаргетная терапия MSS/рММР-распространенного рака эндометрия сквозь призму реальной клинической практики. Обзор литературы и представление собственных данных // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 7–15, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-7-15>.

IMMUNOTARGETING THERAPY OF MSS/рММР-ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER. LITERATURE REVIEW AND PRESENTATION OF CLINICAL PRACTICE¹Ksenia N. Teslenko, ¹Alexandra S. Sarmatova, ^{1,2}Rashida V. Orlova¹St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia²St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia**Contacts:** Teslenko Ksenia Nikolaevna, e-mail: teslenkoksenia@mail.ru**Annotation**

Drug therapy for advanced endometrial cancer (EC) has remained a challenging task for practical oncology for many years. Despite the effectiveness of standard platinum chemotherapy, most patients develop resistance to the treatment and further disease progression. Chemotherapy drugs used in the 2nd line of therapy show unsatisfactory results in terms of effectiveness. The situation has radically changed after the discovery of the role of microsatellite instability

as a predictive marker of the effectiveness of immunotherapy. EC is the leading nosology in terms of the frequency of deficient mismatch repair system (dMMR) and demonstrates a high incidence of tumors with the phenomenon of high microsatellite instability (MSI-H). For such patients, the standard of treatment has become the use of immunotherapy, in monotherapy and in combination with platinum drugs. However, 70% of patients with EC show no signs of microsatellite instability in tumor tissue (MSS/pMMR), and for many years the introduction of immunotherapy into this subgroup has been associated with very low results, not exceeding the effectiveness of standard chemotherapy regimens. Only the use of a combined approach, a combination of immunotherapy and targeted therapy demonstrated an improvement in long-term treatment outcomes, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in the MSS/pMMR group of endometrial cancer. In this article, we present the literature review on the effectiveness of this regimen, demonstrate the practical experience of St. Petersburg GBUZ «City Clinical Oncology Dispensary» in using a combined regimen, and also illustrate statistical data with a real clinical case effectiveness of this treatment tactic.

KEYWORDS: endometrial cancer, microsatellite instability, immunotargeting therapy, pembrolizumab, lenvatinib

For citation: Teslenko K.N., Sarmatova A.S., Orlova R.V. Immunotargeting therapy of MSS/pMMR – advanced endometrial cancer. Literature review and presentation of clinical practice // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 1. С. 7–15, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-7-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия (РЭ) занял третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2023 г., уступая только раку молочной железы (22,5%) и раку кожи (кроме меланомы) (15,6%). Он занимает первое место среди онкогинекологических раков: рак тела матки – 8%, рак шейки матки – 3,5%, рак яичника – 3,8%. Отмечается динамика роста заболеваемости РЭ год от года. Так, в 2023 г. в России было зарегистрировано 29 233 новых случая РЭ [1]. Ранняя стадия рака эндометрия ассоциируется с благоприятной 5-летней выживаемостью (96%), но у пациенток с отдаленными метастазами этот показатель составляет 18% [2]. В течение длительного периода единственными возможными опциями в лечении диссеминированного РЭ оставались классическая химиотерапия и гормонотерапия, данные об эффективности которой (в частности, прогестина) были получены еще в 1961 г. [3].

В настоящий момент эффективное применение гормонотерапии ограничено несколькими факторами, такими как: 1) наличие положительного гормонального статуса опухоли; 2) высокая степень дифференцировки; 3) низкая опухолевая нагрузка, отсутствие симптомов и мультивисцерального поражения. Химиотерапия закрепила как «золотой стандарт» 1-й линии терапии рака эндометрия. Основанием для этого стало рандомизированное исследование 3 фазы NRG Oncology GOG-209, в котором было продемонстрировано отсутствие различий

в эффективности, но при этом лучшая переносимость двухкомпонентного режима ТС (карбоплатин+паклитаксел) в сравнении с трехкомпонентным режимом ТАР (доксорубин+цисплатин+паклитаксел). Однако, несмотря на высокую частоту объективных ответов (ЧОО – 52%), медиана ВВП для платинового режима 1-й линии составляет всего 14 месяцев, и у большинства пациенток возникнет потребность в терапии 2-й линии [4].

Большинство данных об эффективности цитостатической терапии 2-й линии диссеминированного РЭ получены в ходе нерандомизированных исследований 2-й фазы. Изучались такие препараты, как паклитаксел, доксорубин, гемцитабин, оксалиплатин. Наилучшие результаты по ЧОО демонстрировало применение паклитаксела в монорежиме (27,3%); однако применение данного режима ограничено для пациенток, получивших терапию таксанами в 1-й линии [5]. Возможным вариантом лечения у пациенток с длительным бесплатиновым интервалом является реиндукция режима 1-й линии терапии паклитаксел + карбоплатин. По данным ретроспективного анализа SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup у больных РЭ с бесплатиновым интервалом <6 мес, 6–11 мес, 12–23 мес и > 24 мес медиана ВВП составила 3,2 мес, 6,0 мес, 7,8 мес и 13,4 мес соответственно ($p < 0,0001$). Частота объективных ответов при этом составила 25%, 38%, 61% и 65% [6]. Эти данные демонстрируют обоснованность реиндукции режима 1-й линии в случае длительного бесплатинового интервала. Растущая потребность в эффективном лечении/модернизации лечебных подхо-

дов, открытие системы репарации неспаренных оснований (MMR) и ее дефектов (dMMR/MSI-H) ознаменовали эру иммунотерапии в лечении диссеминированного РЭ.

MMR — система, сохраняющая генетическую стабильность в молекуле ДНК, восстанавливающая генетические повреждения, возникающие в процессе функционирования клетки. Элементы системы MMR представляют собой белки, ответственные за распознавание неспаренного участка, связывание с нитью ДНК и восстановление патологически измененного участка. Опухоли, обладающие дефектом данной системы, — dMMR/MSI-H, имеют высокую мутационную нагрузку и обилие активированных опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, что обуславливает высокую эффективность иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [7]. Частота встречаемости dMMR/MSI-H в РЭ по данным крупного мета-анализа составляет 25% [8].

С 2020 г. в клинических рекомендациях появилась иммунная и иммунотаргетная терапия во 2-й линии лечения РЭ — комбинация ленватиниба и пембролизумаба при rMMR и монотерапия пембролизумабом при dMMR опухолях. Основанием для использования пембролизумаба — препарата класса ингибиторов контрольных точек иммунитета, стали результаты исследования 2-й фазы KEYNOTE-158, куда включались пациенты с различной локализацией опухолевого процесса, уже получившие стандартную цитостатическую терапию и объединенные наличием dMMR/MSI-H в опухоли. Наибольшее число включенных пациентов было в когорте РЭ (n=94). По обновленным данным 2025 года для этой когорты, ЧОО составила 50%, медиана ВБП 13,1 мес, медиана ОВ 65,4 мес [9].

Иммунотерапия в монорежиме в подгруппе пациентов РЭ MSS/rMMR не продемонстрировала высокой эффективности. Так, в исследовании 1b фазы KEYNOTE-028, в которое были включены 24 пациентки с эндометриальным раком (у 19 отмечалось отсутствие дефекта репарации — MSS/rMMR), частота объективного ответа составила всего 13% [10].

Попытки преодолеть резистентность к иммунотерапии в когорте пациенток с MSS/rMMR опухолью привели к гипотезе, что совместное применение ингибиторов иммунных контрольных точек и антиангиогенных препаратов может продемонстрировать синергизм и улучшить результаты лечения. В качестве антиангиогенного препарата

был выбран ленватиниб — мультитаргетный ингибитор рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1–3, рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) 1–4, тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), RET и KIT.

Впервые эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба была продемонстрирована в нерандомизированном несравнительном исследовании Ib /II фазы Study 111/KEYNOTE-146. В данное исследование было включено 108 пациенток (94 имели статус опухоли MSS/rMMR) с анамнезом предшествующей противоопухолевой терапии. Первичной конечной точкой была ЧОО через 24 недели наблюдения. ЧОО в общей популяции пациенток составила 38,0%, в подгруппе MSS (n=94) — 36,2%. Медианы ВБП и ОВ составили 7,4 мес и 16,7 мес соответственно [11]. Данные результаты легли в основу планирования мультицентрового рандомизированного исследования фазы 3 Study 309/KEYNOTE-775, в которое было включено 827 пациенток с распространенным РЭ, получивших ≥ 1 линии системной терапии на основе препаратов платины. Из них 697 с MSS/rMMR и 130 — с MSI-H/dMMR. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в два рукава.

В исследовательском рукаве изучался режим пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели в комбинации с ежедневным приемом 20 мг ленватиниба, в группе сравнения — стандартная химиотерапия по выбору врача (доксорубин, паклитаксел). Факторами стратификации были: MMR-статус, ECOG, географический регион, анамнез лучевой терапии. Первичными конечными точками выбраны ВБП и ОВ. Медиана ВБП в популяции MSS/rMMR составила 6,7 мес в группе комбинации против 3,8 мес в группе стандартной терапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72; $p < 0,001$). Медиана ОВ в популяции rMMR составила 18,0 мес в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба против 12,0 мес в группе стандартной терапии (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58–0,83; $p < 0,001$). Нежелательные явления III–IV степени наблюдались у 90,1% больных, получивших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, наиболее частыми из них были артериальная гипертензия, снижение массы тела и диарея [12].

Интересным стал поданализ данного исследования, в котором была продемонстрирована эффективность иммунотаргетной терапии

в подгруппах редких гистотипов рака эндометрия: светлоклеточном и серозном. Для светлоклеточного рака эндометрия (n=46) медиана ВВП составила 3,9 мес в группе комбинации против 2 мес в группе стандарта, ОВ 19,9 мес против 8,7 мес соответственно. Для серозного рака эндометрия (n=211) медиана ВВП составила 5,7 мес в группе комбинации против 3,6 мес в группе стандарта, ОВ 12 мес против 10 мес соответственно. При этом было показано, что наибольшая эффективность иммунотаргетной терапии отмечалась у пациенток, которые до включения в исследование получили только одну линию платиносодержащей химиотерапии (ХТ) по сравнению с пациентками, получившими две и более линий системной противоопухолевой терапии [13].

В ноябре 2024 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования 3-й фазы LEAP-001 (n=842) по сравнению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба со стандартной платиновой химиотерапией (ХТ) в 1-й линии терапии распространенного РЭ. Исследование оказалось негативным — в рMMR популяции (n=642) медиана ВВП составила 10,2 мес в группе комбинированной терапии и 9,6 мес в группе стандартной ХТ на основе платины (ОР 0,99; 95% ДИ 0,82–1,21), медиана ОВ — 30,9 и 29,4 мес соответственно (ОР 0,91; 95% ДИ 0,76–1,09). Однако, несмотря на негативные результаты исследования в общей популяции, субанализ пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом после платиносодержащей терапии в адьювантном или неоадьювантном режиме (по 16% в группе комбинации и ХТ), показал высокую частоту объективных ответов: в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба она составила 60,4% против 43,1% в группе химиотерапии. Медиана ВВП составила 12,5 мес и 8,3 мес соответственно (ОР 0,6; 95% ДИ 0,37–0,97), медиана ОВ 34,2 мес против 21,1 мес соответственно (ОР 0,67; 95% ДИ 0,41–1,11).

Полученные данные подтверждают вывод исследования KEYNOTE-775, что наибольшей эффективностью комбинация ленватиниба с пембролизумабом обладает у подгруппы пациентов, получивших только одну линию предшествующей платиносодержащей ХТ, и нет различий, была ли это лечебная терапия или же неоадьювантная и адьювантная терапия [14]. Результаты данного поданализа отражены в последних (2025) рекомендациях ESGO, где комбинация ленватиниба

с пембролизумабом разрешена при рецидиве РЭ на фоне предшествующей ХТ в неоадьювантном или адьювантном режиме пациентам с MSS-статусом опухоли при наличии противопоказаний к ХТ.

Опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в использовании иммунотаргетной терапии

В СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» комбинированный режим пембролизумаб + ленватиниб используется с 2021 года. Всего лечение получали и продолжают получать 42 пациентки. На момент среза данных (январь 2025 г.) в процессе терапии находятся 14 пациенток. На старте терапии 100% пациенток имели статус ECOG 0–1, медиана возраста пациенток составила 63 года (47–78 лет), при этом медиана времени постановки диагноза составила 60 лет (46–72 года). Распределение в соответствии с гистологическим подтипом: 69% — эндометриоидный (n=30); 21,4% — серозный (n=9) и 9,5% — светлоклеточный (n=4). На момент постановки диагноза 69% (n=29) пациенток имели локальную (I–III) стадию заболевания, 31% (n=13) пациенток имели исходно диссеминированную болезнь. На первом этапе хирургическое лечение получили 69% пациенток.

Медиана времени от первичного лечения до возникновения метастатической стадии заболевания составила 23 мес (3–27 мес). Основным режимом, используемым в 1-й линии лечения, была комбинация паклитаксел+карбоплатин (76,2%), применялись комбинации платиновой терапии с таргетной терапией трастузумабом и бевацизумабом (11,9%) бесплатиновые схемы терапии (7,2%). ЧОО на 1-ю линию терапии составила 57,2%.

Большинство пациенток получали лечение иммунотаргетной терапией во 2-й линии терапии — 66,7%. Однако были пациентки, получившие комбинированную терапию в 3-й линии (19%), в 4-й линии (11,9%) и в 5-й линии (2,4%). Из 42 пациенток 2 получили лечение в 1-й линии (прогрессирование на фоне адьювантного лечения). Медиана предшествующих линий химиотерапии составила одну линию лечения, что отображает подход раннего назначения комбинированной терапии для пациенток с распространенным РЭ.

Медиана ВВП на момент сбора данных составила 5 месяцев (1–24 мес) для пациенток, получающих комбинированную терапию. В отноше-

нии максимального эффекта лечения: полный ответ достигнут у 4,8% (n=2) пациенток, частичный ответ — у 19% (n=8), стабилизация — у 45,2% (n=19). Прогрессирование на первой оценке зафиксировано у 28,6% пациенток (n=12). На момент сбора данных одна пациентка не была оценена. Причины завершения иммунотаргетной терапии (n=30): прогрессирование заболевания 47,6% (n=20) токсичность 9,5% (n=4), длительность терапии 11,9% (n=5), отказ от продолжения лечения 2,4% (n=1).

Данные для редких гистотипов: серозный рак эндометрия (n=9) — медиана ВВП 4 месяца, объективный ответ на терапию зафиксирован у 22% (n=2); для светлоклеточного гистотипа (n=4) — медиана ВВП 2,5 месяца, объективного ответа зафиксировано не было.

В отношении безопасности комбинированная иммунотаргетная терапия демонстрировала удовлетворительный профиль токсичности. Наиболее частыми регистрируемыми осложнениями стали артериальная гипертензия (>52,5%), аутоиммунный гипотиреоз (38,1%), астения (35,7%), сыпь (19%), диарея (16,7%).

Клиническое наблюдение

Пациентка 59 лет в удовлетворительном состоянии, без выраженной сопутствующей патологии обратилась в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в сентябре 2024 года.

Пациентка предъявляла жалобы на умеренную боль по боковой поверхности грудной клетки справа.

При расспросе обращала на себя внимание отягощенная наследственность — рак молочной железы у матери в молодом возрасте.

Из анамнеза известно, что с 2015 года проводилось лечение с установленным диагнозом: «Рак яичников рТ3сN1M0 ШС».

1. Комплексное лечение в 2015 году. Первичная полная циторедуктивная операция в октябре 2015 года, 8 циклов химиотерапии 1-й линии по схеме паклитаксел+цисплатин до мая 2015 года.

2. По поводу прогрессирования процесса в виде появления канцероматоза плевры справа с июля 2021 года — 6 циклов 2-й линии системной терапии по схеме паклитаксел+карбоплатин+бевацизумаб с эффектом полного регресса, далее бевацизумаб в поддерживающем режиме до февраля 2023 года.

3. По поводу прогрессирования процесса на фоне поддерживающей терапии бевацизу-

мабом, появления внутригрудной лимфаденопатии, роста очагов канцероматоза плевры справа — третья линия системной терапии по схеме паклитаксел+карбоплатин+бевацизумаб с марта 2023 года по июль 2023 года с эффектом частичный регресс.

4. Локальное лечение метастатических очагов в головном мозге, впервые выявленных в апреле 2024 года, 3D-конформная лучевая терапия на область головного мозга СОД=30 Гр в мае 2023 года.

Пациентка предоставила заключение гистологического исследования послеоперационного материала 2015 года: «Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома в обоих яичниках, параметральной клетчатке, брюшине дугласова пространства, брюшине мочевого пузыря. В полости матки остаточные комплексы умеренно дифференцированной аденокарциномы. В трех тазовых лимфоузлах, в 2 парааортальных лимфоузлах — метастазы». А также результат молекулярно-генетического исследования (ПЦР): «Мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено».

При обращении в ГКОД было выполнено:

- 1) пересмотр гистологического материала;
- 2) иммуногистохимическое исследование;
- 3) КТ грудной, брюшной полости с внутривенным контрастированием;
- 4) МРТ малого таза с внутривенным контрастированием;
- 5) МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

По данным радиологического обследования в сентябре 2024 года установлено прогрессирование процесса, рост очагов по плевре правого легкого, рост лимфоузлов средостения, метастатическое поражение печени, канцероматоз брюшины таза, рост очагов в головном мозге.

Морфологическое исследование предоставленного опухолевого материала дало следующий результат: «Эндометриоидная аденокарцинома gr3, эндометрия, растущая в миометрий более чем на 1/2 толщины. Метастазы в яичники. Множественные фрагменты соединительной ткани (мышечной, жировой и фиброзной) с комплексами рака аналогичного строения. В 6 из 25 лимфоузлов метастазы рака. Без признаков dMMR/MSI-H. Estrogen Receptor 7 баллов (5+2); Progesterone Receptor 5 баллов (3+2)».

Таким образом, был сформулирован диагноз: «Рак тела матки рТ3bN2M0 ШС2. Хирургическое лечение от 10.2015. АПХТ ТР до 05.2016. Канцероматоз плевры от 04.2021. ПХТ 1-й линии ТС+бевацизумаб до 02.2023. Рост очагов

по плевре, внутригрудная лимфаденопатия от 02.2023. ПХТ 2-й линии ТС+бевацизумаб до 07.2023. Метастазы в головной мозг

тального обследования до начала иммунотаргетной терапии 3-й линии и в динамике представлены на рис. 1–4.

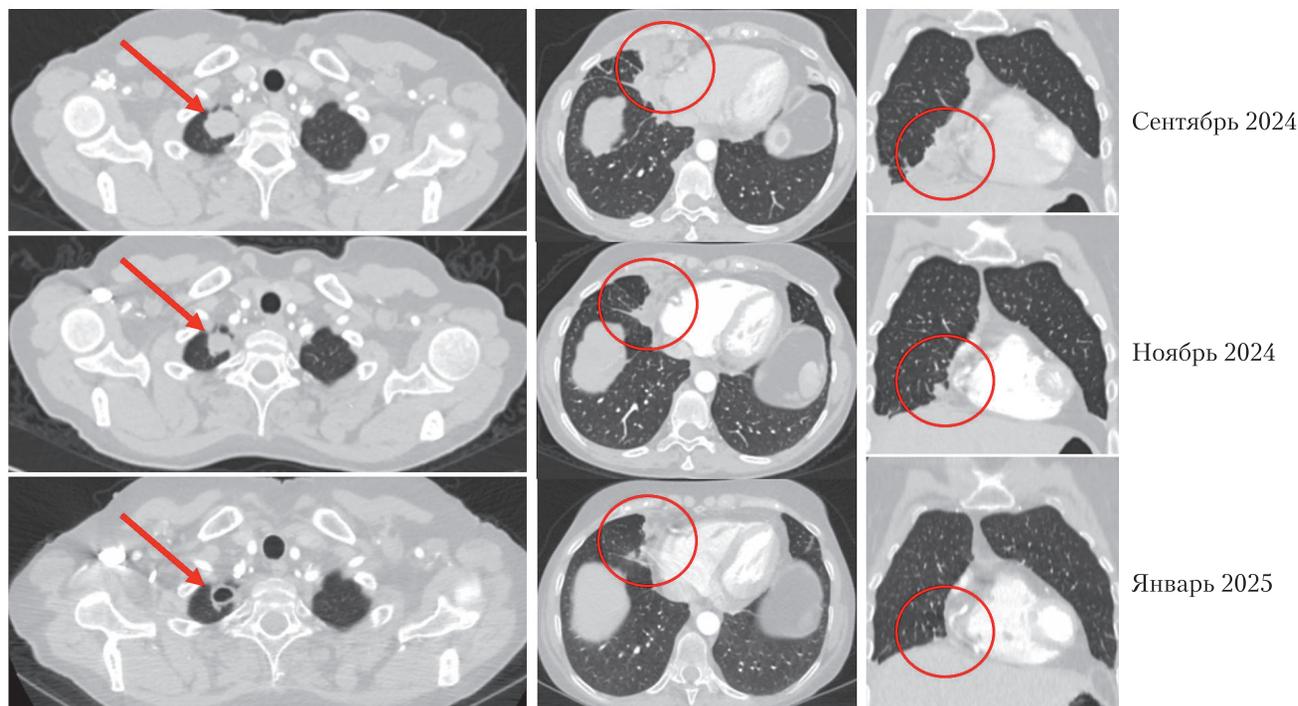


Рис. 1. Данные компьютерной томографии грудной полости в динамике
Fig. 1. Computer tomography of the thoracic in dynamics

от 04.2024. ЛТ на головной мозг от 05.2024. Рост очагов в головном мозге, рост очагов по плевре, лимфаденопатия средостения, канцероматоз брюшины, метастазы в печень от 09.2024».

С учетом гистологического и иммуногистохимического типа опухоли, степени распространения процесса, общего удовлетворительного состояния (ECOG 1), анамнеза предшествующего лечения врачебной комиссией было принято решение о назначении 3-й линии системной терапии по схеме пембролизумаб + ленватиниб. Назначена консультация радиолога для оценки возможности повторного облучения метастазов в головном мозге.

В сентябре 2024 года начата иммунотаргетная терапия 3-й линии пембролизумаб + ленватиниб. В декабре 2024 года проведена стереотаксическая лучевая терапии на два очага клинически значимых очага в головном мозге.

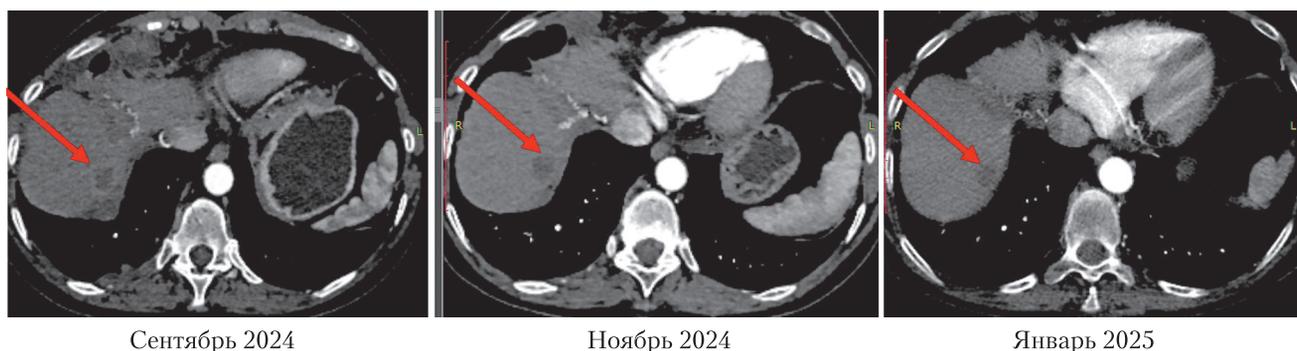
При первой оценке эффекта в ноябре 2024 года зарегистрирован частичный регресс (уменьшение опухоли на 36% по критериям RECIST 1.1), при второй оценке эффекта в январе 2025 года отмечено углубление ответа (уменьшение опухоли на 45% по критериям RECIST 1.1), метастатические очаги в легких и в головном мозге приобрели характеристики кистозных структур. Данные инструмен-

На фоне лечения отмечено развитие артериальной гипертензии 2-й степени, которое было расценено как осложнение таргетной терапии и полностью купировано назначением антигипертензивного препарата из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, коррекция дозы ленватиниба не требовалась. Имуноопосредованных реакций не было.

К сожалению, в феврале 2025 года противоопухолевое лечение было завершено из-за декомпенсации состояния, развития осложнений опухолевого процесса, обусловленных объемом поражения головного мозга (когнитивные нарушения, лобная дисфункция, выраженный нижний парапарез, значительно выраженный вестибуло-атактический синдром, нарушение функций тазовых органов центрального генеза). По данным обследования исключена иммуноопосредованная токсичность. Пациентка осмотрена неврологом, нейрохирургом, лучевым терапевтом, случай признан инкурабельным, рекомендована наилучшая поддерживающая терапия.

Выводы

Иммунотаргетная терапия (ленватиниб + пембролизумаб) стала стандартом второй линии лечения распространенного рака эндо-

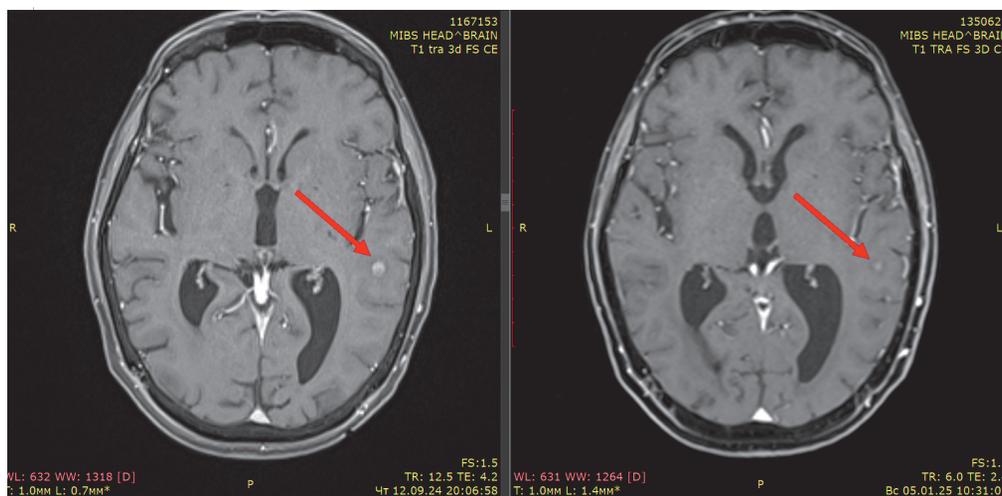


Сентябрь 2024

Ноябрь 2024

Январь 2025

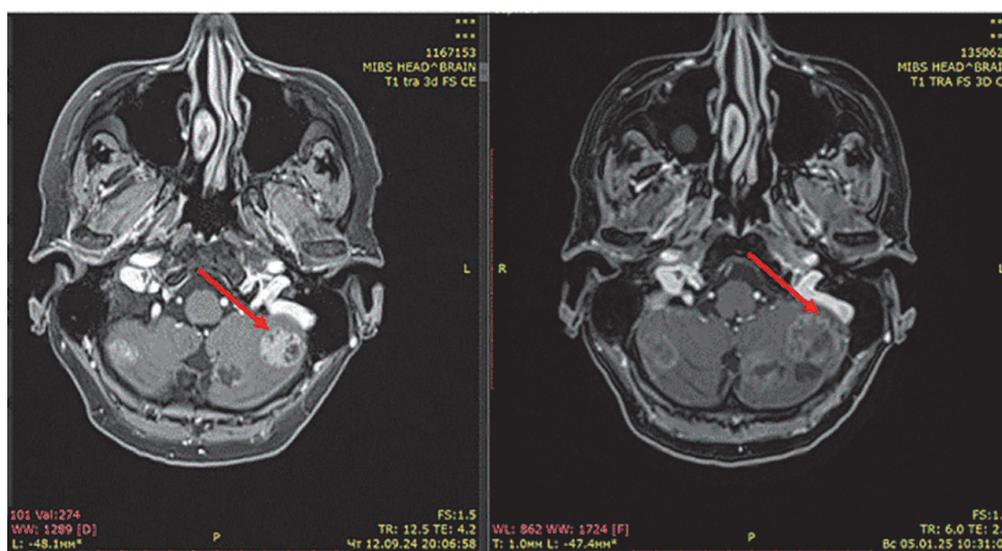
Рис. 2. Данные компьютерной томографии брюшной полости в динамике
Fig. 2. Computer tomography abdomen in dynamics



Сентябрь 2024

Январь 2025

Рис. 3. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга в динамике
Fig. 3. Dynamic magnetic resonance imaging of the brain



Сентябрь 2024

Январь 2025

Рис. 4. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга в динамике (изменения в мозжечке приобрели кистозный характер, солидный компонент опухоли уменьшился)
Fig. 4. Dynamic magnetic resonance imaging of the brain (changes in the cerebellum have acquired a cystic character, the solid component of the tumor has decreased)

метрия у пациенток с MSS/pMMR статусом опухоли после одной линии платиновой химиотерапии, демонстрируя преимущество

по выживаемости и контролю заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией, при приемлемом профиле безопасности.

Опыт применения комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумаб + леватиниб в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» демонстрирует

эффективность применения данного подхода у пациенток с распространенным рММР/МSS раком эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Иванова М.С., Петров В.В. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. ISBN 978-5-85502-298-8.
2. American Cancer Society. Endometrial cancer survival rates, by stage. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (posting date: unknown).
3. Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium // *N. Engl. J. Med.* 1961. Vol. 264. P. 216–222. <https://doi.org/10.1056/NEJM196102022640503>.
4. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209) // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 33. P. 3841–3850. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076>.
5. 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. Vol. 88, No. 3. P. 277–281. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(02\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00068-9).
6. 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; Vol. 131, No. 3. P. 567–573. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.021>.
7. Hewish M., Lord C.J., Martin S.A. et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 7, No. 4. P. 197–208. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.27>.
8. 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. Vol. 2020. P. 1807929. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
9. Marabelle A., O'Malley D.M., Hendifar A.E. et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial // *Nat. Cancer.* 2025. Vol. 6 P. 253–258. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00894-y>
10. 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; Vol. 35, No. 22. P. 2535–2541. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.5952>.
11. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 26. P. 2981–2992. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627>.
12. Makker V. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775 // *J. Clin. Oncol.* 2023. Apr. 14. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02152>. Epub ahead of print. PMID: 37058687.
13. 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. Vol. 32, Suppl. 5. S729–S730. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1169>.
14. Marth C. et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced endometrial cancer: a randomized, open-label, phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2025. Vol. 43. P. 1083–1100. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01326>.

Вклад авторов

К. Н. Тесленко: подготовка и редактирование текста, сбор данных, интерпретация результатов, анализ литературы.

А. С. Сарматова: сбор и анализ данных.

Р. В. Орлова: разработка концепции, утверждение окончательного варианта.

Authors' contributions

K. N. Teslenko: drafting and editing text, collecting data, interpreting results, analyzing literature.

A. S. Sarmatova: data collection and analysis.

R. V. Orlova: conceptualization, approval of the final version.

ORCID авторов / ORCID of authors

К. Н. Тесленко / K. N. Teslenko

<https://orcid.org/0009-0008-7586-0378>

А. С. Сарматова / A. S. Sarmatova

<https://orcid.org/0009-0002-8108-579X>

Р. В. Орлова / R. V. Orlova

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила / Received to the editor: 05.02.2025 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 20.02.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 02.03.2025 г.