BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-76-86

Обзорная статья / Review article

Онкогинекология

Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы

А.А. Румянцев[1]✉, ORCID: 0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com
А.Ю. Анохин[1,2], ORCID: 0000-0001-8981-5748, anokhinaleks@mail.ru

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

[2] Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

Резюме

В 2019 г. такие злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, как рак яичников (РЯ), рак тела (РТМ) и шейки матки (РШМ) были диагностированы у 58 860 пациенток, что составляет 17,6% от всех злокачественных опухолей у женщин. Показатели заболеваемости и смертности от этих новообразований в течение последних 10 лет остаются на стабильно высоком уровне. В данной статье проведен подробный обзор текущей доказательной базы по применению различных иммунотерапевтических агентов при таких злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы, как рак тела матки, рак шейки матки и рак яичников. Продемонстрировано, что при рецидивах РЯ единственной нишей для применения иммунотерапии является категория пациенток с наличием в опухоли доказанной микросателлитной нестабильности (MSI), а такой распространенный маркер, как PD-L1, не имеет самостоятельной роли при данном заболевании. При этом MSI встречается приблизительно у 8% пациенток с метастатическим РЯ. Значительно бóльшая частота встречаемости этого биомаркера – до 25% отмечается при диссеминированном РТМ, MSI-позитивный подтип заболевания характеризуется крайне высокой чувствительностью к иммунотерапии – частота объективного ответа при применении пембролизумаба превышает 50%. При MSI-негативном РТМ доказанной эффективностью обладает комбинация пембролизумаба и ленватиниба. При диссеминированном РШМ, с другой стороны, PD-L1 обладает предиктивной ролью в отношении эффективности иммунотерапии: исследование KEYNOTE-158 продемонстрировало, что около 15% пациенток с предлеченным метастатическим PD-L1-позитивным РШМ достигают длительной ремиссии на фоне иммунотерапии пембролизумабом по сравнению с 0% при PD-L1-негативных опухолях. Одновременно с этим анализ литературных данных показывает, что экспрессия PD-L1 отмечается у ≥ 30% пациенток с распространенным РШМ, что делает целесообразным широкое тестирование пациенток на наличие данного биомаркера.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак тела матки, рак эндометрия, эндометриальная карцинома, рак яичников, пембролизумаб, ленватиниб, таргетная терапия, иммунотерапия, MSI, PD-L1

Для цитирования: Румянцев А.А., Анохин А.Ю. Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы. *Медицинский совет.* 2021;(9):76–86. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-76-86

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of immunotherapy in the management of metastatic/recurrent female reproductive system neoplasms

Alexey A. Rumyantsev[1]✉, ORCID: 0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com
Aleksandr Yu. Anokhin[1,2], ORCID: 0000-0001-8981-5748, anokhinaleks@mail.ru

[1] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

[2] Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; 11, Blgd. 2, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

In 2019 malignant neoplasms of the female reproductive system (ovarian cancer, (OC), endometrial carcinoma (EC) and cervical cancer (CC) were diagnosed in 58 860 patients – 17.6% of all malignant tumors in women in Russia. The morbidity and mortality rates from these neoplasms remain high over the past 10 years. This article provides a detailed review of the current evidence base for the use of various immunotherapeutic agents in mentioned malignant neoplasms. It has been demonstrated that in relapsed OC (ROC), the only proved indication for immunotherapy is tumors with microsatellite instability (MSI), whereas PD-L1 does not have an independent role in this disease. MSI occurs in approximately 8% of patients with metastatic OC. A significantly higher frequency MSI — up to 25% is detected in metastatic EC. MSI-positive subtype of the disease is characterized by an extremely high sensitivity to immunotherapy - the rate of objective response with pembrolizumab exceeds 50%. For MS-stable EC, the combination of pembrolizumab and lenvatinib is an effective therapeutic option. In advanced CC,

© Румянцев А.А., Анохин А.Ю., 2021

on the other hand, PD-L1 has a predictive role for immunotherapy efficacy — the KEYNOTE-158 study showed that about 15% of patients with extensively pretreated metastatic PD-L1-positive CC can achieve long-term remission with pembrolizumab compared to 0% in PD-L1 negative tumors. Current evidence shows that PD-L1 expression can be observed in ≥ 30% of patients.

Keywords: cervical cancer, uterine cancer, endometrial carcinoma, ovarian cancer, pembrolizumab, lenvatinib, targeted therapy, immunotherapy, MSI, PD-L1

For citation: Rumyantsev A.A., Anokhin A.Yu. The role of immunotherapy in the management of metastatic/recurrent female reproductive system neoplasms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):76–86. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-76-86.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии со статистическими данными 2020 г., в России на долю опухолей женской репродуктивной системы приходится 17,6% всех злокачественных новообразований у женщин. Рак тела матки (РТМ), рак шейки матки (РШМ) и рак яичников (РЯ) были диагностированы у 27 151, 17 503, 14 206 пациенток соответственно; 6 820, 6 389, 7 520 умерло от данных нозологических форм. Таким образом, эта группа заболеваний в структуре онкологических заболеваний у женщин уступает только раку молочной железы (73 918 и 21 871 случай соответственно). Показатели заболеваемости и смертности за последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне [1]. Крайне высокой остается частота встречаемости данных патологий, выявленных на поздних стадиях: РШМ, РТМ и РЯ были диагностированы на III–IV стадии у 32,1, 14,4, 58,4% пациенток соответственно [2].

В течение длительного времени единственными доступными опциями для лечения диссеминированных опухолей женской репродуктивной системы была цитотоксическая химиотерапия, однако результаты лечения для многих пациенток оставались крайне неудовлетворительными, особенно для пациенток с метастатическим РШМ или РТМ. В соответствии с результатами анализа результатов лечения пациенток по базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) в 2010–2015 гг. показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) при IV стадии РШМ или РТМ составлял всего 12% [3]. Это указывает на критическую необходимость разработки более эффективных вариантов лечения для таких пациенток.

Одной из наиболее перспективных методик лечения онкогинекологических пациенток является иммунотерапия. Данная статья посвящена обзору современных возможностей иммунотерапии в лечении диссеминированных опухолей женской репродуктивной системы и влиянию на ее эффективность различных биомаркеров, включая экспрессию лиганда сигнального пути программируемой клеточной гибели (Programmed cell Death pathway Ligand, PD-L1), а также микросателлитную нестабильность (MSI).

РАК ЯИЧНИКОВ

РЯ – одна из наиболее чувствительных к традиционной цитотоксической химиотерапии опухолей. На фоне применения современной противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапии удается достигать высоких результатов лечения у значительной части пациенток [4, 5], однако во многих случаях рано или поздно развивается резистентность к проводимой терапии, что требует разработки новых подходов к лечению этого заболевания. В то же время РЯ относится к потенциально иммуночувствительным опухолям. Еще в 2003 г. L. Zhang et al. в New England Journal of Medicine были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению роли наличия инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) при РЯ. Проанализировав образцы опухолей 186 пациенток, авторы обнаружили ИОЛ в 102 (54,8%) образцах и отметили их важное прогностическое значение. Показатель 5-летней ОВ пациентов с ИОЛ(+)- и ИОЛ(-)-опухолями составил 38,0 и 4,5% соответственно ($p < 0,001$) [6]. Это подтверждает важность иммунной системы в естественном течении опухолевого процесса при раке яичников.

Вместе с тем исследования PD-1/PD-L1-антагонистов при РЯ продемонстрировали противоречивые результаты (*табл. 1*). Как видно из результатов, суммированных в данной таблице, показатель частоты объективных ответов (ЧОО) на фоне применения препаратов этого класса не превысил 15% [7], а в наиболее крупном исследовании U. Matulonis он составил всего 8,2% [8].

Результаты нескольких рандомизированных исследований также не смогли подтвердить эффективность монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 при РЯ. В 2019 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы JAVELIN Ovarian 200 (n = 550), посвященного сравнению эффективности авелумаба, пегилированного липосомального доксорубицина (ПЛД) и их комбинации (авелумаб + ПЛД) в лечении платинорезистентных рецидивов РЯ. Медиана ОВ в группе авелумаба, авелумаба + ПЛД и монотерапии ПЛД составила 11,8, 15,7 и 13,1 мес. соответственно ($p > 0,2$). Таким образом, исследование не показало значимых различий в эффективности терапии между группами вне зависимости от PD-L1-статуса опухолей [13].

В 2020 г. K. Omatsu et al. представили результаты крупного рандомизированного исследования II фазы NINJA (n = 316), посвященного сравнению монотерапии ниволумабом и стандартной терапии (гемцитабин или ПЛД) при платино-резистентных рецидивах РЯ. Пациентки были рандомизированы в группу ниволумаба (n = 157) или стандартной химиотерапии (n = 159). По результатам исследования медиана ОВ составила 10,1 мес. в группе

Таблица 1. Эффективность монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 при раке яичников
Table 1. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy in ovarian cancer

Исследование	N пациентов	Препарат	ЧОО	Медиана ОВ
M.L. Disis, 2015 г. [9]	125	Авелумаб	9,6%	11,2 мес.
U. Matulonis et al., 2019 г. [8]	207	Пембролизумаб	8,0%	17,6 мес.
J. Hamanishi et al., 2015 г. [7]	18	Ниволумаб	15,0%	20,0 мес.
M.C. Normann, 2019 г. [10]	18	Ниволумаб	0%	7,0 мес.
K. Omatsu et al., 2020 г. [11]	157	Ниволумаб	8,0%	10,1 мес.
D. Zamarin et al., 2020 г. [12]	49	Ниволумаб	12,2%	2,0 мес.

ЧОО – частота объективного ответа, ОВ – общая выживаемость.

ниволумаба по сравнению с 12,1 мес. в группе химиотерапии (ОР 1,0; 95% ДИ 0,8–1,3; p = 0,8), медиана ВБП – 2,0 и 3,8 мес. (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2–1,9; p = 0,002) [11].

Использование такого биомаркера, как PD-L1, для отбора пациенток для проведения иммунотерапии не продемонстрировало своей эффективности. Так, в упомянутом исследовании NINJA показатель ОР в отношении риска смерти составил 1,09 и 1,07 среди пациенток с PD-L1(+)- и PD-L1(-)-опухолями [11]. Результаты метаанализа 11 исследований (n = 1 296), опубликованного J. Piao et al. в 2020 г., также не показали прогностической роли PD-L1 при РЯ с точки зрения как ВБП (ОР 1,07; 95% ДИ 0,88–1,30), так и ОВ (ОР 1,13; 95% ДИ 0,95–1,36), хотя нельзя исключить его прогностическую значимость при несерозных гистологических подтипах данного заболевания (ОР 1,29; 95% ДИ 1,03–1,61; p = 0,02) [14]. Другие исследования также продемонстрировали отсутствие прогностической значимости экспрессии PD-L1 в отношении эффективности иммунотерапии при РЯ [9, 13], хотя в исследовании U. Matulonis et al. была отмечена тенденция к улучшению ЧОО в когорте пациенток с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ⩾ 10) [8].

Наиболее перспективным биомаркером, определяющим эффективность иммунотерапии при РЯ, в настоящее время можно считать микросателлитную нестабильность (Microsatellity Instability, MSI). В основе возникновения MSI лежат нарушения в процессах репарации неспаренных оснований ДНК (Mismatch Repair System – MMR), которая «отвечает» за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, возникающих вследствие ошибок в процессе репликации ДНК. В работе системы репарации неспаренных оснований ДНК участвует ряд генов, 4 гена (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*) критически важны для функционирования данной системы. Наличие дефицита в системе MMR (обозначаемое как dMMR) или высокий уровень MSI (MSI-h) приводит к появлению большого числа генетических альтераций и повышению мутационной нагрузки опухоли [15]. Роль ингибиторов PD-1 при MSI-h-опухолях была изучена в исследовании II фазы KEYNOTE-158 (n = 233), в которое включались пациенты с различными солидными опухолями при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-h), в т. ч. в исследование было включено 15 (6,4%) пациенток с метастатическим РЯ. Все пациенты получали монотерапию ингибитором PD-1 пембролизумабом. По результатам исследования показатель ЧОО у пациенток с РЯ составил 33,3%, а медиана ОВ у пациенток данной когорты достигнута не была [16]. Истинная частота встречаемости MSI-h при РЯ неизвестна, однако в метаанализе 28 исследований (n = 356) наличие MSI-h было отмечено у 8% пациенток с РЯ [17], а при эндометриоидном подтипе заболевания – у 17% пациенток.

Перспективным направлением в развитии иммунотерапии при РЯ является изучение различных комбинаций препаратов с целью потенцирования эффекта и преодоления иммунологической толерантности. E. Zsiros et al. в 2020 г. представили результаты нерандомизированного исследования II фазы (n = 40), в рамках которого была изучена эффективность применения пембролизумаба в сочетании с «метрономной» терапией циклофосфамидом (50 мг один раз в сутки ежедневно) и бевацизумабом в лечении пациенток с рецидивами РЯ. По результатам исследования показатель ЧОО составил 47,5% (при платино-резистентных рецидивах – 43,3%). Медиана ВБП составила 10,0 мес. [18]. D. Zamarin et al. в 2020 г. представили результаты рандомизированного исследования II фазы, посвященного сравнению эффективности монотерапии ниволумабом (n = 49) с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в лечении пациенток с диссеминированным РЯ, получивших ⩾ 2 линий химиотерапии. По результатам исследования показатель ЧОО в группе ниволумаба/ипилимумаба и монотерапии ниволумабом составил 31,4 и 12,2% (отношение шансов [ОВ] 3,28; p = 0,034), а медиана ВБП – 3,9 и 2,0 мес. соответственно (ОР 0,53; p = 0,004). Наибольшее преимущество от проведения иммунотерапии получали пациентки с PD-L1+-опухолями (p = 0,0498). К сожалению, отсутствие стандартной контрольной группы оставляет неясной роль этой комбинации для рутинной клинической практики, но подчеркивает целесообразность ее дальнейшего изучения [12].

Таким образом, иммунотерапия является перспективным направлением терапии РЯ, однако на данный момент клиническое применение этого метода ограничено популяцией пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high) и/или опухолями с высокой мутационной нагрузкой (TMB-high). Рутинное определение PD-L1-статуса нецелесообразно, т. к. данный биомар-

кер не позволяет выделить пациенток, которым показано проведение иммунотерапии. Задачей будущих исследований является разработка иммунотерапевтических комбинаций для лечения пациенток с РЯ.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Основой лечения метастатического РШМ являются комбинации на основе препаратов платины [19, 20]. Использование паклитаксела в комбинации с цисплатином или карбоплатином позволяет добиться объективного ответа на терапию у 29–36% пациенток, а включение в состав режима терапии антиангиогенного препарата бевацизумаба позволяет повысить этот показатель до 48% [21]. Тем не менее отдаленные результаты лечения этого заболевания остаются крайне неудовлетворительными – медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 9,8–13,3 мес. при проведении стандартной химиотерапии (препараты платины и таксаны) и около 17 мес. при использовании комбинаций с включением бевацизумаба.

Стандарты терапии второй и последующих линий терапии для метастатического РШМ не разработаны. Современные клинические рекомендации указывают на возможность применения различных цитотоксических неплатиновых агентов в монотерапии, например, топотекана, гемцитабина, этопозида или иринотекана, а также бевацизумаба [22]. Данные об эффективности данных терапевтических опций суммированы в *табл. 2*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, применение ни одного из перечисленных препаратов не позволяет обеспечить долговременного контроля опухолевого процесса и длительной выживаемости пациенток, что свидетельствует о достаточно низкой эффективности традиционных методов противоопухолевой терапии у пациенток с метастатическим РШМ, получивших стандартную платино- и таксан-содержащую терапию.

Новым направлением противоопухолевой терапии при лечении пациенток с метастатическим РШМ является иммунотерапия. В 2019 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы дополнительные результаты нерандомизированного исследования II фазы KEYNOTE-158, о котором речь шла выше. Одну из когорт в данном исследовании составили пациентки с метастатическим или рецидивирующим РШМ, у которых оценивалась эффективность монотерапии пембролизумабом [29]. Пембролизумаб – моноклональное антитело к рецептору сигнального пути программируемой клеточной гибели (PD-1).

Суммарно в этом исследовании приняло участие 98 пациенток. Включались пациентки с различными гистологическими подтипами заболевания, однако у большинства пациенток был диагностирован плоскоклеточный вариант опухоли (94%). Большинство пациенток (65%) до включения в исследование получили ≥ 2 линий системной терапии по поводу метастатического опухолевого процесса, 87% ранее получали таксаны, 81% – цисплатин, 67% – карбоплатин, 42% – бевацизумаб; 87% пациенток ранее получали лучевую терапию [29]. У 82 (84%) пациентов была выявлена позитивная экспрессия PD-L1, которая определялась как CPS (combined positive score) ≥ 1. Первичной конечной точкой в данном исследовании была частота объективного ответа (ЧОО).

По результатам проведенного исследования показатель ЧОО в общей популяции (без учета экспрессии PD-L1) составил 12% (95% ДИ 6,5–20,4), у 3 (3%) пациенток была достигнута полная регрессия опухолевого процесса, при этом медиана длительности ответа не была достигнута, а расчетный показатель его длительности ≥ 12 мес. составил 80%. Среди пациенток с PD-L1-позитивными опухолями (n = 82) показатель ЧОО составил 14,6% (95% ДИ 7,8–24,2%), медиана длительности ответа достигнута не была, показатель ожидаемой продолжительности ответа на терапию ≥ 12 мес., так же как и в общей популяции исследования, составил 79,5%. Медиана ВБП составила 2,1 мес., расчетный показатель 12-месячной ОВ – 47,3%. Ни у одной из 15 пациенток с негативным PD-L1-статусом (CPS < 1) не было отмечено ответа на терапию пембролизумабом [29].

Как часто встречается PD-L1-позитивный РШМ? Несколько исследований были посвящены изучению частоты встречаемости позитивной экспрессии этого биомаркера при РШМ – результаты суммированы в *табл. 3*. В рамках выполненных исследований позитивный PD-L1-статус был зарегистрирован у 34,4–95% пациенток с плоскоклеточным РШМ. Разброс оценок, вероятно, обусловлен различными методиками тестирования и пороговыми уровнями для определения позитивности экспрессии PD-L1. Кроме того, описано динамическое изменение

Таблица 2. Различные режимы терапии метастатического рака шейки матки и их эффективность
Table 2. Different therapy regimens for metastatic cervical cancer and their effectiveness

Препарат	N пациентов	ЧОО	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Бевацизумаб [23]	46	11%	3,4 мес.	7,3 мес.
Топотекан [24]	45	12,5%	2,1 мес.	6,6 мес.
Этопозид [25]	25	8,3%	2,2 мес.	5,8 мес.
Гемцитабин [26]	27	8%	1,9 мес.	4,9 мес.
Иринотекан [27]	42	21%	Нет данных	6,4 мес.
Капецитабин [28]	26	15%	2,9 мес.	5,9 мес.

ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

Таблица 3. Частота встречаемости позитивной экспрессии PD-L1 при раке шейки матки
Table 3. Prevalence of PD-L1-positive expression in cervical cancer

Автор	N	Гистологический тип	PD-L1 ≥ 1%
E. Enwere et al., 2017 г. [31]	120	Плоскоклеточный, аденокарцинома	87,9%
L. Mezache et al., 2015 г. [32]	70	Плоскоклеточный рак	80%
B. Howitt et al., 2016 [33]	24	Плоскоклеточный рак	95%
O. Reddy et al., 2016 г. [34]	93	Плоскоклеточный, аденокарцинома	34,4%
Y.C. Feng et al., 2018 г. [35]	66	Плоскоклеточный рак	60,6%
H.C. Chung et al., 2019 г. [29]	98	Плоскоклеточный, аденокарцинома	83,7%
Y. Liang et al., 2020 г. [30]	142	Плоскоклеточный	87,3%
R. Grochot et al., 2020 г. [36]	59	Плоскоклеточный, аденокарцинома	32,2%
J. Rotman et al., 2020 г. [37]	60	Плоскоклеточный, аденокарцинома	41%

экспрессии PD-L1 после проведенной химиотерапии [30]. Таким образом, правомочно сделать вывод, что экспрессия PD-L1 обнаруживается у значительного количества пациенток с РШМ. Данный биомаркер целесообразно использовать для индивидуализации лекарственной терапии при РШМ.

Отдельно отметим, что определение PD-L1-статуса у пациенток в исследовании KEYNOTE-158 проводилось с помощью диагностического теста Dako 22C3, вследствие чего именно этот тест следует использовать в рутинной клинической практике для определения возможности назначения иммунотерапии пациенткам с метастатическим РШМ. Вопрос о взаимозаменяемости различных тестов для определения экспрессии указанного биомаркера является дискутабельным [38].

Микросателлитная нестабильность (MSI) также может играть важную роль для отбора пациенток для проведения иммунотерапии при РШМ, однако наличие dMMR/MSI-h в опухоли выявляется у не слишком большого количества пациенток с РШМ. Так, Y. Feng et al. сообщили об обнаружении MSI-h у 4 (6,1%) из 66 пациенток с плоскоклеточным РШМ [35]. Анализ баз данных TCGA (The Cancer Genome Atlas) показал наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности у 8 (2,6%) из 305 пациенток с аденокарциномой или плоскоклеточным раком шейки матки [39]. В упомянутом выше рукаве исследования KEYNOTE-158 у пациентов с высоким уровнем MSI приняло участие 6 (2,6%) пациенток с РШМ. Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что всем пациенткам с метастатическим РШМ следует определять экспрессию PD-L1 и наличие dMMR/MSI-h для выработки оптимальной тактики лечения.

РАК ТЕЛА МАТКИ

Как и при прогрессирующем течении метастатического РШМ, для РТМ актуальные клинические рекомендации указывают на возможность использования различных агентов, однако их эффективность представляется неудовлетворительной (*табл. 4*). Обращает на себя внимание низкая непосредственная эффективность большинства перечисленных вариантов лечения РТМ. Создается впечатление, что режимы с паклитакселом позволяют достичь наилучших результатов при лечении рецидивов РТМ, однако важно отметить, что представленные исследования включали пациенток, не получавших паклитаксел в составе ранее проведенной химиотерапии [40].

Как видно из *табл. 4,* ни один из перечисленных вариантов лечения не позволяет достичь медианы ОВ более 12 мес., что указывает на острую необходимость разработки более эффективных методов лечения для этой категории пациенток. Одним из наиболее значитель-

Таблица 4. Различные режимы терапии метастатического рака тела матки и их эффективность
Table 4. Different therapy regimens for metastatic uterine corpus cancer and their effectiveness

Препарат	N пациентов	ЧОО	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Паклитаксел [40]	44	27,3%	Нет данных	10,3 мес.
Доцетаксел [41]	26	7,7%	2,0 мес.	6,4 мес.
ПЛД [42]	42	9,5%	Нет данных	8,2 мес.
Топотекан [43]	28	9,0%	Нет данных	Нет данных
Оксалиплатин [44]	44	13,5%	Нет данных	Нет данных
Гемцитабин [45]	24	4,0%	1,7 мес.	Нет данных
Бевацизумаб [46]	56	13,5%	4,2 мес.	10,5 мес.

ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

ных прорывов в лечении метастатического рака эндометрия следует считать открытие взаимосвязи наличия в опухоли dMMR/MSI-h и высокой эффективности иммунотерапии. В когорте исследования KEYNOTE-158, посвященной изучению пембролизумаба при MSI-h-позитивных опухолях, подгруппа пациенток с РТМ была наиболее многочисленной (n = 49). Показатель ЧОО в этой категории пациенток составил 57,1% (95% ДИ 42,2–71,2), в т. ч. у 8 (16,3%) пациенток была зарегистрирована полная регрессия опухолевого процесса. Медиана ВБП составила 25,7 мес., а медиана ОВ достигнута не была, равно как и медиана длительности ответа на терапию [16]. Аналогичная картина была отмечена в другой когорте того же исследования, в котором также изучалась роль мутационной нагрузки опухоли (TMB) при различных злокачественных новообразованиях: при РТМ (n = 15) ЧОО составила 46,6% [47].

Как часто встречается dMMR/MSI-h при раке эндометрия? Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что РТМ является одним из лидеров по частоте встречаемости этого биомаркера. В метаанализе 26 исследований, опубликованном M. Lorenzi et al. в 2020 г. (n = 1 302), частота встречаемости MSI-h при раке эндометрия составила 25%, причем была обнаружена схожая частота данной генетической альтерации при ранних и распространенных стадиях заболевания [17]. Это открывает очень широкие возможности для применения иммунотерапии при РТМ – при условии обеспечения адекватной доступности тестирования для пациенток с данной патологией.

Другой возможной опцией терапии метастатического РТМ – но при отсутствии dMMR/MSI-h в опухоли – является использование комбинации ленватиниба и пембролизумаба, которая впервые продемонстрировала свою эффективность и безопасность в лечении данного заболевания в нерандомизированном одногрупповом исследовании II фазы Study 111 (n = 108), в которое включались пациентки с метастатическим РТМ с прогрессированием опухолевого процесса после ранее проведенной системной терапии. У 11 (10,2%) пациенток был выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности. По результатам исследования показатель ЧОО в группе MSI-позитивных и негативных пациенток составил 64 и 36% соответственно, а медиана ВБП – 18,9 и 7,4 мес. соответственно [48]. На основании полученных данных комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена для клинического применения во многих странах мира, включая Россию, – у пациенток с прогрессированием рака эндометрия при отсутствии в опухоли dMMR/MSI-h.

Подтверждение этих результатов в рамках рандомизированных исследований было получено в 2021 г. – на конференции Society of Gynecologic Oncology (SGO) были представлены результаты исследования III фазы Study 309/KEYNOTE-775, посвященного сравнению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациенток с метастатическим РТМ, ранее получивших ⩾ 1 линии системной терапии. Пациентки рандомизировались в группу пембролизумаба 200 мг 1 раз в 21 день в комбинации с ленватинибом 20 мг 1 раз в сутки ежедневно непрерывно длительно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача. В последней допускалось применение доксорубицина в дозе 60 мг/м^2 каждые 21 день или паклитаксела в дозе 80 мг/м^2 еженедельно [49]. Стратификация осуществлялась в соответствии с наличием или отсутствием dMMR/MSI-h; при наличии позитивного статуса – в соответствии с регионом происхождения пациентки, общим статусом по шкале ECOG и ранее проведенной терапией на область малого таза. Первичными конечными точками исследования были показатели ВБП и ОВ. Дизайном исследования не было предусмотрено ограничений по гистотипу опухолей для включаемых пациенток.

Суммарно в исследование было включено 827 пациенток, медиана возраста составила 65 лет. Высокий уровень MSI был выявлен у 16% пациенток. По результатам исследования медиана ВБП составила 7,2 мес. в группе пембролизумаба/ленватиниба по сравнению с 3,8 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,56; 95% ДИ 0,47–0,66; p < 0,0001), медиана ОВ – 18,3 и 11,4 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,75; p < 0,0001). Таким образом, на фоне применения исследуемой комбинации препаратов было зафиксировано снижение относительного риска смерти пациенток на 38% по сравнению со стандартной терапией. В подгруппе пациенток без dMMR/MSI-h медиана ВБП составила 6,6 мес. в группе пембролизумаба/ленватиниба по сравнению с 3,8 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72; p < 0,0001), медиана ОВ – 17,4 и 12,0 мес. соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; p = 0,0001). При проведении подгруппового анализа преимущества применения комбинации были выявлены во всех изученных подгруппах [49].

В то же время применение комбинации ленватиниба/пембролизумаба сопровождалось повышением риска развития различных нежелательных явлений (НЯ). НЯ 3–4-й степени были отмечены у 89% пациенток в группе комбинации по сравнению с 73% в группе химиотерапии, у 33 и 8,0% пациенток терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди НЯ 3–4-й степени в группе комбинированной терапии наиболее часто отмечалось развитие артериальной гипертензии (38% по сравнению с 2% в контрольной группе), снижение массы тела (10 и 0%) и диарея (8 и 2%). Это указывает на необходимость тщательного мониторинга состояния пациенток на фоне проводимой терапии ленватинибом/пембролизумабом. В целом результаты исследования KEYNOTE-775 закрепляют данную комбинацию в качестве нового стандарта терапии для пациенток с метастатическим РТМ, получивших ⩾ 1 линии системной терапии [49].

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки с метастатическим/рецидивирующим РШМ и РТМ, как правило, имеют неблагоприятный прогноз. В соответствии с данными проведенных проспективных исследований на фоне стандартной химиотерапии меди-

ана ОВ этих категорий пациенток составляет около 12 мес., что является крайне неудовлетворительным результатом – около половины пациенток погибает в течение первого года с момента выявления распространенного опухолевого процесса.

Иммунотерапия предлагает пути решения указанной проблемы. Результаты вышеприведенных исследований не оставляют сомнений в том, что этот метод лечения будет играть все более важную роль в лечении опухолей женской репродуктивной системы и позволит добиваться хороших результатов лечения даже у тех пациенток, для которых ранее не существовало эффективных методов противоопухолевой терапии. В то же время врачам и клиницистам предстоит решить много важных задач для оптимального применения этого метода лечения в практике.

К сожалению, РЯ в целом оказался малочувствителен к уже разработанным методикам иммунотерапии, что требует новых изысканий в области лечения этого заболевания. На данный момент в стадии клинических исследований находится множество перспективных комбинаций, которые, вероятно, позволят достичь новых высот в лечении данной патологии. Уже сегодня при MSI-h-позитивных подтипах РЯ иммунотерапия может позволить добиться выраженного противоопухолевого эффекта даже у пациенток с заболеванием, рефрактерным к стандартной химиотерапии. При этом сравнительно низкая частота встречаемости MSI-h (8% по данным M. Lorenzi et al. [17]) и отсутствие клинико-патологических факторов, прогнозирующих наличие данного биомаркера (за исключением синдрома Линча), осложняет отбор пациенток для проведения иммунотерапии при РЯ. Использование PD-L1-тестирования при РЯ на сегодняшний день нецелесообразно и не должно выполняться при отборе пациенток для проведения иммунотерапии вне рамок клинических исследований.

С другой стороны, показатель экспрессии PD-L1 продемонстрировал свою прогностическую значимость как маркер эффективности иммунотерапии для пациенток с метастатическим РШМ. В исследовании KEYNOTE-158 было показано, что пациентки с PD-L1-негативным РШМ нечувствительны к иммунотерапии пембролизумабом, в то время как пациентки с PD-L1-позитивным подтипом заболевания имеют шансы на долговременную ремиссию при назначении этого препарата [29]. Сопоставляя результаты по эффективности терапии пембролизумабом в когорте пациенток с позитивной экспрессией PD-L1 с результатами применения других противоопухолевых препаратов в лечении пациенток с метастатическим РШМ, можно отметить схожую непосредственную эффективность терапии. В то же время обращает на себя внимание гораздо более продолжительный период ответов на терапию среди пациенток с достигнутым объективным ответом на фоне применения пембролизумаба. Эти результаты особенно примечательны с учетом того, что экспрессия PD-L1 при РШМ ассоциирована с ухудшением отдаленных результатов стандартного лечения пациенток. В метаанализе 7 исследований (n = 783), представленном X. Gu et al. в 2019 г., было показано, что экспрессия данного биомаркера коррелирует с неблагоприятным прогнозом и ассоциирована с достоверным ухудшением ОВ пациенток (ОР 2,51; 95% ДИ 1,09–5,83; p = 0,031) [50]. Именно пациентки с метастатическим РШМ должны рассматриваться как первоочередные кандидаты для проведения PD-L1-тестирования с целью оценки возможности проведения иммунотерапии пембролизумабом.

При лечении метастатического РТМ наиболее важную роль играет определение статуса dMMR/MSI-h. Крайне высокая частота встречаемости (до 25% [17]) в сочетании с высокой эффективностью делает это заболевание «идеальной мишенью» для проведения иммунотерапии при метастатическом опухолевом процессе и неэффективности стандартной химиотерапии. По этой причине тестирование на предмет наличия dMMR/MSI-h должно проводиться всем пациенткам с диссеминированными формами заболевания при планировании системной терапии. PD-L1-тестирование при РТМ в настоящее время не обладает доказанным клиническим значением.

В то же время нерешенным остается вопрос об оптимальной последовательности терапии для пациенток с dMMR/MSI-h-позитивным РТМ: для лечения этой категории больных на сегодняшний день доступной является только монотерапия пембролизумабом согласно одобренному показанию. Вместе с тем имеются данные, которые показывают, что применение ленватиниба в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа позволяет восстановить чувствительность опухолевых клеток к иммунотерапии после ранее отмеченного прогрессирования [51]. Таким образом, при лечении пациенток с dMMR/MSI-h-позитивным РТМ, возможно, наиболее рациональной может быть стратегия применения пембролизумаба в монотерапии с переходом на комбинацию «пембролизумаб/ленватиниб» в случае отсутствия эффекта или прогрессирования опухолевого процесса. Надеемся, что будущие исследования помогут уточнить оптимальную последовательность терапии для этой категории пациенток.

Отметим, что использование dMMR/MSI-h и TMB в настоящее время одобрено многими регуляторами здравоохранения, включая FDA (Food and Drug Administration) в качестве агностических маркеров для назначения иммунотерапии. Значимость dMMR/MSI-h в этом контексте не вызывает сомнений, в то время как роль TMB как самостоятельного биомаркера в настоящее время подвергается интенсивной критике. Так, в марте 2021 г. в Annals of Oncology D. McGrail et al. опубликовали результаты исследования, посвященного изучению влияния высокого уровня TMB на иммуногенность неоантигенов и эффективность иммунотерапии при различных солидных опухолях. Авторами исследования было выявлено, что высокий уровень TMB коррелирует с эффективностью иммунотерапии только в тех случаях, когда наблюдается одновременное повышение уровня CD8+-Т-лимфоцитов в опухолевой ткани (опухоли I категории). Наряду с этим, при опухолях с отсутствием корреляции между мутационной нагрузкой и уровнем указанных клеток была отмечена низкая эффективность иммунотерапии,

несмотря на формальное наличие высокого уровня TMB. К опухолям, при которых отмечается сильная корреляция между TMB и уровнем CD8+-клеток, были отнесены РТМ ($p < 0,0001$) и РШМ ($p < 0,0001$), что указывает на важность дальнейшего изучения TMB в качестве фактора отбора пациенток для проведения иммунотерапии [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможности современной терапии при метастатических опухолях женской репродуктивной системы позволяют существенно улучшить результаты лечения пациенток и обеспечить длительную выживаемость для части пациенток с этим диагнозом даже при резистентности и рефрактерности к стандартной противоопухолевой терапии. Своевременное и полноценное тестирование для оценки возможности назначения иммунотерапии может быть ключом к обеспечению наилучших результатов лечения.

Поступила / Received 22.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2021
Принята в печать / Accepted 14.06.2021

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году: заболеваемость и смертность*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с. Режим доступа: https://www.demoscope.ru/weekly/2021/0889/biblio05.php.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239. с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
3. Gardner A.B., Charo L.M., Mann A.K., Kapp D.S., Eskander R.N., Chan J.K. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(1):107–113. https://doi.org/10.1007/s10585-019-10007-0.
4. Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858.
5. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2391–2402. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962.
6. Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D., Gimotty P.A., Massobrio M., Regnani G. et al. Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(3):203–213. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020177.
7. Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T. et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4015–4022. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3397.
8. Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D., Lisyanskaya A.S., Pignata S., Vergote I. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1080–1087. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135.
9. Disis M.L., Taylor M.H., Kelly K., Beck J.T., Gordon M., Moore K.M. et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: Phase 1b Results From the JAVELIn Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):393–401. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6258.
10. Normann M.C., Türzer M., Diep L.M., Oldenburg J., Gajdzik B., Solheim O., Rud E. Early experiences with PD-1 inhibitor treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(4):e56. https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e56.
11. Omatsu K., Hamanishi J., Katsumata N., Nishio S., Sawada K., Takeuchi S. et al. 807O Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant (advanced or recurrent) ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA trial). *Ann Oncol*. 2020;31(4 Suppl.):611. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.946.
12. Zamarin D., Burger R.A., Sill M.W., Powell D.J., Lankes H.A., Feldman M.D. et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1814–1823. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02059.
13. Pujade-Lauraine E., Fujiwara K., Ledermann J.A., Oza A.M., Kristeleit R.S., Ray-Coquard I.L. et al. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase III JAVELIn Ovarian 200 trial. In: *Abstracts Presented for the 50th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology*. March 16–19 Honolulu, HI; 2019. Available at: https://www.sgo50.org/wp-content/uploads/2019/03/SGO-2019-Late-Breaking-Abstracts.pdf.
14. Piao J., Lim H.J., Lee M. Prognostic value of programmed cell death ligand-1 expression in ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):346–356. https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.346.
15. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–1243. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116.
16. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.-P. 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.
17. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J., Mehta S., Liaw K.-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol*. 2020;2020:1–17. https://doi.org/10.1155/2020/1807929.
18. Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M., Wang C., Chilakapati S., Gomez E.C. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):78–85. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945.
19. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P., Thaler H.T., Cella D., Benda J. et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–3119. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.170.
20. Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn D.E., Ramondetta L.M., Boardman C.H. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649–4655. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8909.
21. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748.
22. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли. Malig Tumours*. 2020;10(3s2-1):221–241. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13.
23. Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1069–1074. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9043.
24. Bookman M.A., Blessing J.A., Hanjani P., Herzog T.J., Andersen W.A. Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2000;77(3):446–449. https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807.
25. Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R., Homesley H.D. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):405–410. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.405.
26. Schilder R.J., Blessing J.A., Morgan M., Mangan C.E., Rader J.S. Evaluation of Gemcitabine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2000;76(2):204–207. https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5671.

27. Verschraegen C.F., Levy T., Kudelka A.P., Llerena E., Ende K., Freedman R.S. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):625–631. https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625.
28. Garcia A.A., Blessing J.A., Darcy K.M., Lenz H.J., Zhang W., Hannigan E., Moore D.H. Phase II clinical trial of capecitabine in the treatment of advanced, persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix with translational research: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):572–579. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.09.002.
29. Chung H.C., Ros W., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–1478. https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265.
30. Liang Y., Yu M., Zhou C., Zhu X. Variation of PD-L1 expression in locally advanced cervical cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):67. https://doi.org/10.1186/s13000-020-00977-1.
31. Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koulis T.A., Phan T., Kalantarian M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(4):577–586. https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.221.
32. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol*. 2015;28(12):1594–1602. https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108.
33. Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G.M., Kelley A., Chapuy B., Aviki E. et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):518–522. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6326.
34. Reddy O.L., Shintaku P.I., Moatamed N.A. Programmed death-ligand 1 PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn Pathol*. 2017;12(1):45. https://doi.org/10.1186/s13000-017-0631-6.
35. Feng Y., Ji W., Yue N., Huang Y., Ma X. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res*. 2018;10:105–113. https://doi.org/10.2147/CMAR.S152232.
36. Grochot R., Brollo J., Riva Neto F., Tregnago A., Scholze C., Norris R. et al. Expression of PD-L1 in cervical carcinoma and its impact on survival associated with T-cell infiltration and FoxP3 expression. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4597–4605. https://doi.org/10.2147/CMAR.S194597.
37. Rotman J., Otter L.A.S. den, Bleeker M.C.G., Samuels S.S., Heeren A.M., Roemer M.G.M. et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol*. 2020;11:596825. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825.
38. Torlakovic E., Lim H.J., Adam J, Barnes P., Bigras G., Chan A.W.H. et al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol*. 2020;33(1):4–17. https://doi.org/10.1038/s41379-019-0327-4.
39. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., Miya J., Wing M.R., Chen H.-Z. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;1:1–15. https://doi.org/10.1200/PO.17.00073.
40. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88(3):277–281. https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00068-9.
41. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S., Mannel R.S. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2008;111(1):22–26. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.06.013.
42. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J., Reid G.C. Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2360–2364. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.171.
43. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., Waggoner S.E. A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2002;87(3):247–251. https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6804.
44. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L., Adler L.M., Sorosky J.I., Rose P.G. 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.
45. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spirtos N.M., Lachance J.A. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2011;121(1):118–121. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.027.
46. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G. 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6397.
47. Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K. 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):1353–1365. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
48. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L. et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2981–2992. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627.
49. Makker V., Colombo N., Herraez A.C., Santin A.D., Colomba E., Miller D. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. In: *SGO Annual Meeting On Women's Cancer 2021*. Mar 19 - Mar 22, 2022 Phoenix, Arizona. Available at: https://www.sgo.org/events/annual-meeting/sessions-abstract-titles.
50. Gu X., Dong M., Liu Z., Mi Y., Yang J., Zhang Z. et al. Elevated PD-L1 expression predicts poor survival outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2019;19(1):146. https://doi.org/10.1186/s12935-019-0861-7.
51. 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.): 5008–5008. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008.
52. McGrail D.J, Pilié P.G., Rashid N.U., Voorwerk L., Slagter M., Kok M. et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol*. 2021;32(5):661–672. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.006.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia, 2019: morbidity and mortality*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: http://www.demoscope.ru/weekly/2021/0889/biblio05.php.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *The state of cancer care in Russia, 2019*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
3. Gardner A.B., Charo L.M., Mann A.K., Kapp D.S., Eskander R.N., Chan J.K. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(1):107–113. https://doi.org/10.1007/s10585-019-10007-0.
4. Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858.
5. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2391–2402. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962.
6. Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D., Gimotty P.A., Massobrio M., Regnani G. et al. Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(3):203–213. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020177.
7. Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T. et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4015–4022. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3397.
8. Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D., Lisyanskaya A.S., Pignata S., Vergote I. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1080–1087. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135.
9. Disis M.L., Taylor M.H., Kelly K., Beck J.T., Gordon M., Moore K.M. et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: Phase 1b Results From the JAVELIn Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):393–401. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6258.

10. Normann M.C., Türzer M., Diep L.M., Oldenburg J., Gajdzik B., Solheim O., Rud E. Early experiences with PD-1 inhibitor treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(4):e56. https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e56.
11. Omatsu K., Hamanishi J., Katsumata N., Nishio S., Sawada K., Takeuchi S. et al. 807O Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant (advanced or recurrent) ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA trial). *Ann Oncol*. 2020;31(4 Suppl.):611. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.946.
12. Zamarin D., Burger R.A., Sill M.W., Powell D.J., Lankes H.A., Feldman M.D. et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1814–1823. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02059.
13. Pujade-Lauraine E., Fujiwara K., Ledermann J.A., Oza A.M., Kristeleit R.S., Ray-Coquard I.L. et al. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase III JAVELIn Ovarian 200 trial. In: *Abstracts Presented for the 50th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology*. March 16–19 Honolulu, HI; 2019. Available at: https://www.sgo50.org/wp-content/uploads/2019/03/SGO-2019-Late-Breaking-Abstracts.pdf.
14. Piao J., Lim H.J., Lee M. Prognostic value of programmed cell death ligand-1 expression in ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):346–356. https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.346.
15. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–1243. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116.
16. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.-P. 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.
17. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J., Mehta S., Liaw K.-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol*. 2020;2020:1–17. https://doi.org/10.1155/2020/1807929.
18. Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M., Wang C., Chilakapati S., Gomez E.C. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):78–85. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945.
19. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P., Thaler H.T., Cella D., Benda J. et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–3119. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.170.
20. Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn D.E., Ramondetta L.M., Boardman C.H. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649–4655. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8909.
21. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748.
22. Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F. Practical guidelines for drug therapy of cervical cancer. *Zlokačestvennye opuholi = Malig Tumours*. 2020;10(3s2-1):221–241. (In Russ) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13.
23. Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1069–1074. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9043.
24. Bookman M.A., Blessing J.A., Hanjani P., Herzog T.J., Andersen W.A. Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2000;77(3):446–449. https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807.
25. Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R., Homesley H.D. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):405–410. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.405.
26. Schilder R.J., Blessing J.A., Morgan M., Mangan C.E., Rader J.S. Evaluation of Gemcitabine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2000;76(2):204–207. https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5671.
27. Verschraegen C.F., Levy T., Kudelka A.P., Llerena E., Ende K., Freedman R.S. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):625–631. https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625.
28. Garcia A.A., Blessing J.A., Darcy K.M., Lenz H.J., Zhang W., Hannigan E., Moore D.H. Phase II clinical trial of capecitabine in the treatment of advanced, persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix with translational research: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):572–579. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.09.002.
29. Chung H.C., Ros W., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–1478. https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265.
30. Liang Y., Yu M., Zhou C., Zhu X. Variation of PD-L1 expression in locally advanced cervical cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):67. https://doi.org/10.1186/s13000-020-00977-1.
31. Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koulis T.A., Phan T., Kalantarian M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(4):577–586. https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.221.
32. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol*. 2015;28(12):1594–1602. https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108.
33. Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G.M., Kelley A., Chapuy B., Aviki E. et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):518–522. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6326.
34. Reddy O.L., Shintaku P.I., Moatamed N.A. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn Pathol*. 2017;12(1):45. https://doi.org/10.1186/s13000-017-0631-6.
35. Feng Y., Ji W., Yue N., Huang Y., Ma X. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res*. 2018;10:105–113. https://doi.org/10.2147/CMAR.S152232.
36. Grochot R., Brollo J., Riva Neto F., Tregnago A., Scholze C., Norris R. et al. Expression of PD-L1 in cervical carcinoma and its impact on survival associated with T-cell infiltration and FoxP3 expression. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4597–4605. https://doi.org/10.2147/CMAR.S194597.
37. Rotman J., Otter L.A.S. den, Bleeker M.C.G., Samuels S.S., Heeren A.M., Roemer M.G.M. et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol*. 2020;11:596825. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825.
38. Torlakovic E., Lim H.J., Adam J, Barnes P., Bigras G., Chan A.W.H. et al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol*. 2020;33(1):4–17. https://doi.org/10.1038/s41379-019-0327-4.
39. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., Miya J., Wing M.R., Chen H.-Z. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;1:1–15. https://doi.org/10.1200/PO.17.00073.
40. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88(3):277–281. https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00068-9.
41. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S., Mannel R.S. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2008;111(1):22–26. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.06.013.
42. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J., Reid G.C. Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2360–2364. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.171.
43. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., Waggoner S.E. A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2002;87(3):247–251. https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6804.
44. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L., Adler L.M., Sorosky J.I., Rose P.G. 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.
45. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spirtos N.M., Lachance J.A. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2011;121(1):118–121. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.027.
46. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G. 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6397.

47. Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K. 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):1353–1365. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
48. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L. et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2981–2992. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627.
49. Makker V., Colombo N., Herraez A.C., Santin A.D., Colomba E., Miller D. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. In: *SGO Annual Meeting On Women's Cancer 2021*. Mar 19 - Mar 22, 2022 Phoenix, Arizona. Available at: https://www.sgo.org/events/annual-meeting/sessions-abstract-titles.
50. Gu X., Dong M., Liu Z., Mi Y., Yang J., Zhang Z. et al. Elevated PD-L1 expression predicts poor survival outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2019;19(1):146. https://doi.org/10.1186/s12935-019-0861-7.
51. 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.):5008–5008. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008.
52. McGrail D.J, Pilié P.G., Rashid N.U., Voorwerk L., Slagter M., Kok M. et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol*. 2021;32(5):661–672. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.006.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Анохин Александр Юрьевич, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; аспирант кафедры онкологии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; anokhinaleks@mail.ru

Information about the authors:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Aleksandr Yu. Anokhin, Postgraduate Student of Oncology Department, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University; 11, Blgd. 2, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; anokhinaleks@mail.ru