

Ленватиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай

А.А. Румянцев, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

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

Резюме

В 2019 г. в России рак эндометрия был диагностирован у 27 151 пациентки, 6820 женщин умерли от этого заболевания. Показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия в России в течение последних 10 лет остаются на стабильно высоком уровне. Стандарт 1-й линии противоопухолевой терапии для пациенток с поздними стадиями этого заболевания – проведение противоопухолевой химиотерапии комбинацией паклитаксела и карбоплатина, обладающей приемлемой эффективностью: медиана выживаемости без прогрессирования составляет около 13 мес., объективный ответ на терапию регистрируется у 50% пациенток. При рецидивирующем раке эндометрия в течение длительного времени единственной доступной опцией лекарственного лечения была химиотерапия, однако результаты ее применения оставались в целом неудовлетворительными: частота объективного ответа не превышала 10–15%. Последние несколько лет ознаменовались значительными позитивными изменениями в лечении рецидивов рака эндометрия. Исследования в области иммунотерапии опухолей позволили выявить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high), высокочувствительных к проведению терапии пембролизумабом. В этой категории больных, на долю которых приходится до 25% пациенток с метастатическим раком эндометрия, частота объективного ответа на монотерапию пембролизумабом достигает 57%. Дальнейшие исследования показали, что добавление ленватиниба к терапии пембролизумабом может быть высокоэффективной терапевтической опцией для пациенток без MSI-high. Данная статья посвящена описанию клинического случая успешного применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациентки с ранним прогрессированием рака эндометрия после платиносодержащей химиотерапии.

Ключевые слова: рак тела матки, рак эндометрия, пембролизумаб, ленватиниб, таргетная терапия, иммунотерапия, микросателлитная нестабильность, MSI

Для цитирования: Румянцев А.А. Ленватиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет*. 2021;(20):124–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-124-128>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of metastatic endometrial cancer: literature review and case report

Alexey A. Rumyantsev, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

In 2019 in Russia endometrial carcinoma was diagnosed in 27151 patients, 6820 women died from the disease. The standard of frontline therapy for patients with advanced endometrial carcinoma is platinum and taxane-based chemotherapy with satisfactory efficacy – the median progression-free survival is about 13 months, and up to 50% of patients achieve objective response to therapy. On the other hand, for patients with recurrent endometrial cancer after frontline chemotherapy the results of chemotherapy remained generally unsatisfactory, the objective response rate to standard treatment was about 10 to 15%. During the last few years there significant progress has been made in this area – studies identified a subgroup of patients with a high level of microsatellite instability (MSI-high) highly sensitive to pembrolizumab therapy. In this subset of patients, who account for up to 25% of patients with metastatic endometrial cancer, the objective response rate to pembrolizumab monotherapy is up to 57%. Further studies have shown that the addition of lenvatinib to pembrolizumab therapy may be a highly effective therapeutic option for patients without MSI-high. This article describes a clinical case of the successful therapy of a patient with platinum-resistant endometrial carcinoma with a combination of pembrolizumab and lenvatinib.

Keywords: uterine carcinoma, endometrial cancer, pembrolizumab, lenvatinib, targeted therapy, immunotherapy, microsatellite instability, MSI

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в России рак эндометрия был диагностирован у 27 151 пациентки, 6820 женщин умерли от этого заболевания. Показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия за последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне [1]. В 14,4% случаев рак эндометрия был диагностирован на III–IV стадиях опухолевого процесса [2]. Стандарт 1-й линии противоопухолевой терапии для пациенток с поздними стадиями этого заболевания – проведение противоопухолевой химиотерапии комбинацией паклитаксела и карбоплатина, обладающей приемлемой эффективностью: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет около 13 мес., объективный ответ на терапию регистрируется у 50% пациенток [3]. При рецидивирующем раке эндометрия в течение длительного времени единственной доступной опцией лекарственного лечения была химиотерапия, однако результаты ее применения оставались в целом неудовлетворительными (табл.) [4–14]. Последние несколько лет ознаменовались значительными позитивными изменениями в этой сфере. Исследования в области иммунотерапии опухолей позволили выявить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high), высокочувствительных к проведению терапии пембролизумабом [15], а также некоторыми другими антагонистами PD-L1/PD-1 [16, 17]. Наличие MSI-high отмечается приблизительно у 25% пациенток [18].

- **Таблица.** Эффективность двух и более линий химиотерапии при лечении пациенток с рецидивами рака эндометрия
- **Table.** Efficacy of two or more lines of chemotherapy in treating patients with recurrent endometrial cancer

Исследование	N	Препарат	Частота ответа (%)
S. Lincoln et al. [5]	44	Паклитаксел	27,3
A.A. Garcia et al. [6]	27	Доцетаксел	7,7
F.M. Muggia et al. [7]	42	ПЛД	9,5
D.S. Miller et al. [8]	22	Топотекан	9
P.M. Fracasso et al. [9]	52	Оксалиплатин	13,5
D.L. Tait et al. [10]	23	Гемцитабин	4
C. Aghajanian et al. [11]	56	Бевацизумаб	13,5
A.M. Oza et al., [12]	33	Темсиrolimus	14
V. Makker et al. [13]	17	Доксорубин	0
I. Vergote et al. [14]	133	Ленватиниб	14,3

Дальнейшие исследования показали, что добавление левватиниба к терапии пембролизумабом может быть высокоэффективной терапевтической опцией для пациенток без MSI-high. Данная статья посвящена описанию клинического случая успешного применения комбинации пембролизумаба и левватиниба в лечении пациентки с ранним прогрессированием рака эндометрия после платиносодержащей химиотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 1960 года рождения, анамнез отягощен сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией. В декабре 2019 г. прошла обследование в связи с рецидивирующими постменопаузальными кровянистыми выделениями, впервые возникшими в мае 2019 г. 15 января 2020 г. выполнено раздельное диагностическое выскабливание, гистологически: эндометриоидная аденокарцинома высокой степени злокачественности (high-grade). При проведении генетического исследования микросателлитной нестабильности (MSS) не выявлено. При обследовании данных о наличии отдаленных метастазов не получено. Пациентка обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина для продолжения лечения. 12 марта 2020 г. было проведено хирургическое лечение в объеме лапаротомии, экстирпации матки с придатками, оментэктомии, при этом интраоперационно выявлена диссеминация опухолевого процесса по брюшине. По результатам планового гистологического исследования: низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома тела матки, прорастание более половины толщины миометрия, метастазы в большом сальнике. С апреля по октябрь 2020 г. пациентке была проведена 1-я линия химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м² день 1 + карбоплатин АUC6 день 1», которую перенесла без особенностей.

Через 1 мес. после завершения химиотерапии пациентка обратила внимание на появления кровянистых выделений из половых путей, при обследовании выявлен рецидив в культе влагалища. По данным компьютерной томографии (КТ) от декабря 2020 г.: множественные метастазы в легких, метастазы в печени (наибольшие: S7 – до 30 мм, S6 – 28 мм). Констатировано прогрессирование заболевания, бесплатиновый интервал на момент его выявления составил 2 мес. Тактика лечения пациентки была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. В связи с наличием симптомной кровоточащей опухоли были рекомендованы проведение паллиативной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), начало 2-й линии системной терапии по схеме «ленватиниб 20 мг 1 раз в сутки ежедневно в сочетании с пембролизумабом

200 мг внутривенно (в/в) капельно каждый 21 день». С 14 января по 18 февраля 2021 г. проведена паллиативная ДЛТ (суммарная очаговая доза – 50 Гр, разовая очаговая доза – 2 Гр).

После завершения лучевой терапии с 5 марта 2021 г. начата 2-я линия системной терапии по указанной ранее схеме. Через 4 нед. от начала лечения отмечены усугубление артериальной гипертензии (максимальное повышение артериального давления до 170/110 мм рт. ст.), появление астении 2-й степени, тошнота 1-й степени. Терапия левватинибом не прерывалась, произведена коррекция гипотензивной терапии с хорошим клиническим эффектом. Выраженность явлений негематологической токсичности самостоятельно снизилась до 1-й степени в течение 2 мес. терапии, несмотря на продолжение приема препарата, однако с июля 2021 г. отмечено появление диареи с постепенным нарастанием ее выраженности до 2-й степени, что потребовало редукции дозы левватиниба до 14 мг в сутки. По данным контрольного обследования от сентября 2021 г. отмечены положительная динамика опухолевого процесса, частичная регрессия в соответствии с критериями RECIST 1.1 [19]. По состоянию на октябрь 2021 г. продолжает терапию по прежней схеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые эффективность применения комбинации пембролизумаба и левватиниба была продемонстрирована в одногрупповом исследовании KEYNOTE-146 / Study 111, в которое включались пациентки с прогрессированием рака эндометрия после предшествующей системной противоопухолевой терапии (n = 108). Около половины пациенток до включения в исследование получили ≥ 2 линии противоопухолевой терапии, у 11 (10,1%) был выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-high). По результатам исследования показатель частоты объективного ответа в общей популяции составил 38,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 28,8–47,8%), в подгруппе пациенток с MSI-high данный показатель был ожидаемо выше – 63,6% (95% ДИ 30,8–89,1%), а у пациенток с MSS – 36,2% (95% ДИ 26,5–46,7%). При этом медиана ВБП, медиана длительности ответа и медиана общей выживаемости (ОВ) составили 7,4, 21,2 и 16,7 мес. соответственно [20]. Учитывая вышеприведенные результаты применения стандартной химиотерапии 2-й линии при метастатическом раке эндометрия, результаты этого исследования стали регистрационными и послужили основанием для одобрения комбинации пембролизумаба и левватиниба во многих странах мира, включая Россию [21].

Эффективность комбинации была подтверждена в исследовании III фазы Study 309 / KEYNOTE-775 (n = 827; 16% – MSI-high), в которое включались пациентки с метастатическим раком эндометрия, ранее получившие ≥ 1 линию системной платиносодержащей терапии. Пациентки рандомизировались в группу пембролизумаба 200 мг каждые 3 нед. в сочетании с левватинибом 20 мг 1 раз в день ежедневно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача (доксорубин 60 мг/м² каждый 21 день

или паклитаксел 80 мг/м² еженедельно) [22]. Первичными конечными точками исследования были ВБП и ОВ пациенток. Медиана ВБП составила 7,2 мес. в группе пембролизумаба/левватиниба по сравнению с 3,8 мес. в группе стандартной химиотерапии (относительный риск (ОР) 0,56; 95% ДИ 0,47–0,66; p < 0,0001), медиана ОВ – 18,3 и 11,4 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,75; p < 0,0001). В подгруппе пациенток без MSI медиана ВБП составила 6,6 мес. в группе пембролизумаба/левватиниба по сравнению с 3,8 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72; p < 0,0001), медиана ОВ – 17,4 и 12,0 мес. соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; p = 0,0001).

Применение комбинации левватиниба/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 соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди НЯ 3–4-й степени наиболее часто отмечалось развитие артериальной гипертензии (38% по сравнению с 2% в контрольной группе), снижения массы тела (10 и 0%) и диареи (8 и 2%).

На ESMO 2021 были представлены обновленные результаты исследования Study 309. Авторами работы были проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от гистотипа опухоли, в т. ч. был проведен анализ эффективности терапии в подгруппах пациенток с отсутствием микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках и редкими гистотипами заболевания – серозной (n = 211) и светлоклеточной (n = 46) аденокарциномами эндометрия. По результатам исследования было выявлено, что применение комбинации пембролизумаба и левватиниба позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения во всех подгруппах пациенток. У пациенток с MSS данные показатели составили [23]:

■ **светлоклеточный рак:** медиана ВБП в группе комбинации левватиниба и пембролизумаба составила 3,9 мес. по сравнению с 2,0 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25–0,97), а медиана ОВ – 19,9 и 8,7 мес. соответственно (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,78);

■ **серозный рак:** медиана ВБП в группе комбинации левватиниба и пембролизумаба составила 5,7 мес. по сравнению с 3,6 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,54; 95% ДИ 0,39–0,75), а медиана ОВ – 12,0 и 10,0 мес. соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,96);

■ **эндометриоидный рак:** медиана ВБП в группе комбинации левватиниба и пембролизумаба составила 7,6 мес. по сравнению с 5,0 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,59; 95% ДИ 0,46–0,76), а медиана ОВ – 20,0 и 15,2 мес. соответственно (ОР 0,78; 95% ДИ 0,57–1,05).

Дополнительно было выявлено, что наибольшая эффективность комбинации левватиниба и пембролизумаба отмечалась у пациенток, которые до включения в исследование получили только одну линию платиносодержащей химиотерапии (ОР 0,54; 95% ДИ 0,44–0,67), по сравнению с пациентками, получившими большее количество линий (ОР 0,75; 95% ДИ 0,52–1,09). Таким

образом, обновленные результаты исследования Study 309 продемонстрировали высокую эффективность терапии пембролизумабом и лenvатинибом при MSS раке эндометрия, особенно в категории пациенток с трудно поддающимися лечению гистотипами опухолей – светлоклеточной и серозной аденокарциномами [24, 25]. Ранее начало терапии комбинацией позволяет рассчитывать на ее наибольшую эффективность.

Учитывая результаты упомянутых исследований, FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило применение комбинации лenvатиниба и пембролизумаба для лечения пациенток с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показаны хирургическое лечение или лучевая терапия. Отметим, что в соответствии с одобренным показанием пациентки, получившие адъювантную химиотерапию, могут быть кандидатами для назначения комбинации в качестве первоначального лечения по поводу распространенного опухолевого процесса¹. При этом комбинация не одобрена для пациенток с опухолями MSI-high. В данной категории пациенток высокую эффективность продемонстрировало применение иммунотерапии пембролизумабом в качестве самостоятельного варианта терапии (частота объективного ответа – 57,1%, медиана ВБП – 25,7 мес.) [15]. В этом контексте неясно, может ли комбинация лenvатиниба и пембролизумаба обеспечить большую эффективность терапии для MSI-high рака эндометрия, а сравнение комбинации с химиотерапией, выбранной в качестве контрольной группы, представляется некорректным. При этом на долю MSI-high рака эндометрия приходится до 25% случаев данного заболевания, в то время как применение комбинации дает шансы на эффективную терапию остальным 75% пациенток.

Добавление лenvатиниба к иммунотерапии пембролизумабом с целью повышения противоопухолевой активности может быть перспективной стратегией терапии и при других солидных опухолях. В однокрупном муль-

тикогортном исследовании II фазы LEAP-005 было продемонстрировано, что на фоне применения данной комбинации можно добиться хороших результатов лечения у тяжело прелеченных пациенток с новообразованиями, малочувствительными к проведению иммунотерапии [26–29]:

- рак яичников (n = 31): включались пациентки, получившие 2–4 линии предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 32,3%, медиана длительности ответа достигнута не была, медиана ВБП составила 4,4 мес.;
- тройной негативный рак молочной железы (n = 31): включались пациентки, получившие 2–4 линии предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 29,0%, медиана длительности ответа достигнута не была, медиана ВБП составила 4,2 мес.;

- колоректальный рак (n = 31): включались пациентки, получившие до 3 линий предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 21,9%, медиана длительности ответа достигнута не была, медиана ВБП составила 2,3 мес.

В представленном клиническом случае пациентка получает терапию комбинацией пембролизумаба и лenvатиниба по поводу прогрессирования рака эндометрия через 3 мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Еще 1–2 года назад она была бы кандидатом для проведения стандартной монокимиотерапии доксорубицином с низкой вероятностью достижения долговременного контроля опухолевого процесса. Применение современных методов лечения позволило достичь цели: вот уже более 10 мес. сохраняется контроль проявлений болезни при удовлетворительном качестве жизни пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует пример долговременного контроля диссеминированного рака эндометрия с быстрым прогрессированием заболевания после платиносодержащей химиотерапии из реальной клинической практики. Комбинацию лenvатиниба и пембролизумаба следует рассматривать как наиболее эффективную терапевтическую опцию для данной категории пациенток.



Поступила / Received 26.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021

Принята в печать / Accepted 22.10.2021

¹ U.S. Food and Drug Administration. FDA grants regular approval to pembrolizumab and lenvatinib for advanced endometrial carcinoma. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-pembrolizumab-and-lenvatinib-advanced-endometrial-carcinoma>.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 252 с. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2020. 252 p. (In Russ.).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 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.
- Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S., Cohn D.E., Matsumoto T., Tewari K.S. et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3841–3850. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01076>.
- Fleming G.F. Second-Line Therapy for Endometrial Cancer: The Need for Better Options. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3535–3540. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.7225>.

5. 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](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00068-9).
6. 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>.
7. 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>.
8. 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/gy.2002.6804>.
9. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L., Adler L.M., Sorosky J.L., 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. Oza A.M., Elit L., Tsao M.S., Kamel-Reid S., Biagi J., Provencher D.M. et al. Phase II Study of Temozolomide in Women With Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: A Trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3278–3285. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1578>.
13. Makker V., Hensley M.L., Zhou Q., Iasonos A., Aghajanian C.A. Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma with Doxorubicin in Patients Progressing After Paclitaxel/Carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience From 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):929–934. <https://doi.org/10.1097/JG.0b013e3182915c20>.
14. Vergote I., Powell M.A., Teneriello M.G., Miller D.S., Garcia A.A., Mikheeva O.N. et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;156(3):575–582. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.039>.
15. 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>.
16. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L., Samouëlian V., Mathews C., Brown J. et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *Future Oncol.* 2021;17(29):3781–3785. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0598>.
17. Antill Y., Kok P.S., Stockler M.R., Robledo K., Yip S., Parry M. et al. Updated results of activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *Ann Oncol.* 2019;30:ix192. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.011>.
18. 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;1–17. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
19. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
20. 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>.
21. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W., Zhang L., Sridhara R., Spillman D. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5062–5067. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3979>.
22. Makker V., Colombo N., Herraes A.C., Santin A.D., Colomba E., Miller D. A multi-center, 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. *Gynecol Oncol.* 2021;162(1 Suppl.):S4. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00657-0](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00657-0).
23. Colombo N., Lorusso D., Herráez A.C., Santin A.D., Colomba E., Miller D.S. et al. Outcomes by Histology and Prior Therapy with Lenvatinib Plus Pembrolizumab vs Treatment of Physician's Choice in Patients with Advanced Endometrial Cancer (Study 309/KEYNOTE-775). *Ann Oncol.* 2021;32(5 Suppl.):S729–S730. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1169>.
24. Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M., Millan D., Viswanathan A.N., Glasspool R.M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCGI) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3 Suppl.):S90–S95. <https://doi.org/10.1097/JG.0000000000000297>.
25. Sagae S., Susumu N., Viswanathan A.N., Aoki D., Backes F.J., Provencher D.M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCGI) Consensus Review for Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3 Suppl.):S83–S89. <https://doi.org/10.1097/JG.0000000000000264>.
26. Lwin Z., Gomez-Roca C., Saada-Bouzeid E., Yanez E., Muñoz F.L., Im S.A. et al. LEAP-005: Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Advanced Solid Tumors. *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl.):S1170. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2271>.
27. Wookey V., Grothey A. Update on the role of pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:175628482110244. <https://doi.org/10.1177/17562848211024460>.
28. Hamanishi J., Takeshima N., Katsumata N., Ushijima K., Kimura T., Takeuchi S. et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol.* 2021;JCO.21.00334. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00334>.
29. Adams S., Schmid P., Rugo H.S., Winer E.P., Loirat D., Awada A. et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):397–404. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Alexey A. Romyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 4, Department of Drug Treatment, Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com