

Полный радиологический ответ при использовании пембролизумаба в монорежиме во 2-й линии лекарственной терапии MSI-h/dMMR-положительного распространенного рака эндометрия. Клинический случай

А.Д. Даренская¹, Б.М. Медведева¹, А.А. Румянцев¹, А.С. Тюляндина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Анна Дмитриевна Даренская, darenskaya@bk.ru

До недавнего времени прогноз больных распространенным раком эндометрия, несмотря на проводимые стандартные методы лечения, оставался неутешительным. Ни один из препаратов в арсенале онкологов-химиотерапевтов не обеспечивал долговременного контроля болезни и длительной выживаемости пациенток, получивших стандартную платиносодержащую химиотерапию 1-й линии. Очевидно, что неудовлетворительные результаты лечения больных распространенным раком эндометрия требовали изменения подходов к терапии и указывали на необходимость разработки более эффективных режимов лечения. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза, появление новой молекулярной классификации рака эндометрия и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли привели к значительному прорыву в лечении распространенного рака эндометрия. Одним из наиболее важных достижений следует считать открытие роли микросателлитной нестабильности (MSI) и нарушений в системе репарации неспаренных оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты (MMR) как предиктора высокой эффективности иммунотерапии – нового направления системной лекарственной терапии распространенного рака эндометрия. В статье представлен клинический случай успешного лечения MSI-h/dMMR-положительного распространенного рака эндометрия с использованием в качестве лекарственной терапии 2-й линии (при наличии рефрактерности к стандартной платиносодержащей химиотерапии 1-й линии) пембролизумаба в монорежиме с достижением полного радиологического ответа опухоли на лечение.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, MSI, MMR, пембролизумаб, иммунотерапия, химиотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Даренская А.Д., Медведева Б.М., Румянцев А.А., Тюляндина А.С. Полный радиологический ответ при использовании пембролизумаба в монорежиме во 2-й линии лекарственной терапии MSI-h/dMMR-положительного распространенного рака эндометрия. Клинический случай. Хирургия и онкология 2023;13(3):49–56.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-3-49-56>

Complete radiological response when using pembrolizumab in the mono mode in the 2nd-line drug therapy of MSI-h/dMMR-positive advanced endometrial cancer. A clinical case

A.D. Darenskaya¹, B.M. Medvedeva¹, A.A. Rumyantsev¹, A.S. Tyulyandina^{1,2}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Anna Dmitrievna Darenskaya, darenskaya@bk.ru

Until recently, the prognosis of patients with advanced endometrial cancer remained disappointing despite the standard treatment methods. None of the drugs in the arsenal of oncologists-chemotherapists provided long-term disease control and long-term survival of patients who received standard platinum-containing first-line chemotherapy. It is obvious that the poor results of treatment in patients with advanced endometrial cancer required a change in treatment approaches and indicated the need to develop more effective treatment regimens. A deeper understanding of the mechanisms of carcinogenesis, the emergence of new molecular classification of endometrial cancer and division of treatment approaches depending on the tumor biological potential has led to significant breakthrough in the treatment of advanced endometrial cancer. One of the most significant achievements is discovery of the function of microsatellite instability (MSI) and disorders in the repair system of unpaired bases of deoxyribonucleic acid (MMR) as a predictor of high efficient immunotherapy – a new direction of systemic drug therapy for the advanced endometrial cancer. The paper presents a clinical case of successful treatment of MSI-h/dMMR-positive advanced endometrial cancer using pembrolizumab as a second-line therapy (in the presence of refractoriness to standard platinum-based chemotherapy of the 1st line) in a mono mode with a complete radiological response of the tumor to treatment.

Keywords: endometrial cancer, microsatellite instability, MSI, MMR, pembrolizumab, immunotherapy, chemotherapy, targeted therapy

For citation: Darenskaya A.D., Medvedeva B.M., Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S. Complete radiological response when using pembrolizumab in the mono mode in the 2nd-line drug therapy of MSI-h/dMMR-positive advanced endometrial cancer. A clinical case. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2023;13(3):49–56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-3-49-56>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает одну из лидирующих позиций по распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) как в мире, так и в России. Так, в структуре заболеваемости ЗНО женского населения России в 2021 г. РЭ занимает 3-е место (8,1 % всех ЗНО) после рака молочной железы (22,1 %) и ЗНО кожи, кроме меланомы (13,4 %). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО тела матки в России в 2021 г. составило 25 482 случая заболевания. В структуре смертности от ЗНО женского населения России в 2021 г. РЭ занимает 8-е место (5,2 %). Абсолютное число умерших от ЗНО тела матки в России в 2021 г. составило 6734 женщины [1, 2].

«Золотым стандартом» 1-й линии химиотерапии (ХТ) распространенного РЭ или его рецидивов является комбинация ТС (паклитаксел + карбоплатин) [3–6]. Добавление к стандартной ХТ бевацизумаба позволяет улучшить отдаленные результаты лечения: увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 8,7 до 13 мес ($p = 0,036$) [7] и медиану общей выживаемости (ОВ) с 22,7 до 34,0 мес ($p < 0,039$) [8]. При серозном РЭ с наличием положительного статуса HER-2/неу добавление трастузумаба к ТС также способствует увеличению медианы ВБП: с 8,0 до 12,6 мес ($p = 0,005$). При этом наибольший эффект отмечен при использовании трастузумаба в 1-й линии лечения [9].

До недавнего времени прогноз больных распространенным РЭ, несмотря на проводимые стандартные методы лечения, оставался неутешительным. Ни один из цитостатиков в арсенале онкологов-химиотерапевтов не обеспечивал долговременного контроля болезни и длительной выживаемости пациенток, получивших стандартную платиносодержащую ХТ 1-й линии. Медиана ВБП составляла 2–4 мес, а меди-

ана ОВ не превышала 10 мес [10–23]. Исключение составляют лишь «платиночувствительные» рецидивы заболевания, когда возможно повторное применение комбинации ТС [24, 25]. Проведен ряд исследований [26–47] по изучению роли таргетной терапии в лечении распространенного РЭ, результаты которых в большинстве случаев не продемонстрировали значительных успехов: частота объективного ответа (ЧОО) составила 0–24,5 %, медиана ВБП не превышала 5–6 мес.

Очевидно, что неудовлетворительные результаты лечения пациенток распространенным РЭ требовали изменения подходов к терапии и указывали на необходимость разработки более эффективных режимов лечения. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза, появление новой молекулярной классификации РЭ и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли привели к значительному прорыву в лечении распространенного РЭ. Одним из наиболее важных достижений следует считать открытие роли микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) и нарушений в системе репарации неспаренных оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (mismatch repair system, MMR) как предиктора высокой эффективности иммунотерапии – нового направления системной лекарственной терапии распространенного РЭ.

В статье представлен клинический случай успешного лечения MSI-h/dMMR-положительного распространенного РЭ с использованием в качестве лекарственной терапии 2-й линии (при наличии рефрактерности к стандартной платиносодержащей ХТ 1-й линии) пембролизумаба в монорежиме с достижением полного радиологического ответа опухоли на лечение.

Клинический случай

Пациентке Н., 1959 г. рождения, без клинически значимых сопутствующих заболеваний по поводу рака тела матки pT2N0M0 (II стадии) 07.04.2021 по месту жительства было выполнено оперативное вмешательство в объеме нервосберегающей экстирпации матки, с придатками с верхней 1/3 влагалища и тазовой лимфаденэктомией. При гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследованиях операционного материала выявлена дедифференцированная карцинома эндометрия, с врастанием в миометрий почти на всю толщину (глубина инвазии — 14 мм при толщине миометрия 18 мм) и распространением на стенку цервикального канала, с инвазией в строму (pT2N0), очагами лимфоваскулярной (LVI+) и венозной (VI+) инвазии, без перинеурального распространения. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) — 95 %.

При комплексном обследовании до операции (включая компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости и органов малого таза (ОБП и ОМТ) с внутривенным (в/в) контрастированием от марта 2021 г.) данных за отдаленное метастазирование не получено.

В послеоперационном периоде планировалось проведение лучевой терапии, однако по результатам повторной МРТОБП и ОМТ с в/в контрастированием от июня 2021 г., в области культи влагалища была выявлена рецидивная опухоль, размерами 4,0 × 3,6 см в поперечнике, инфильтрировавшая параметрии, ректосигмоидный отдел толстой кишки, мезоректальную фасцию, а также обнаружен метастаз в правом надпочечнике до 2,2 × 1,7 см в поперечнике.

С 24.06.2021 по 09.08.2021 г. по месту жительства было проведено 3 курса ХТ 1-й линии в режиме: ТС (паклитаксел — 175 мг/м² в/в капельно (кап.) в 1-й день + карбоплатин AUC6 в/в кап. в 1-й день; курсы — каждые 3 нед).

При контрольном обследовании после 3 курсов отмечено прогрессирование заболевания. По данным МРТОБП и ОМТ с в/в контрастированием от августа 2021 г., размеры метастаза в правом надпочечнике увеличились с 2,2 × 1,7 см до 4,2 × 4,0 см в поперечнике соответственно (рис. 1, а). Размеры рецидивной опухоли в области культи влагалища также увеличились: с 4,0 × 3,6 см до 9,0 × 5,5 см в поперечнике соответственно; сохранялась инфильтрация параметриев, ректосигмоидного отдела толстой кишки, мезоректальной фасции (рис. 1, б).

16.09.2021 пациентка обратилась за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для решения вопроса о дальнейшем лечении 17.09.2021 была проведена оценка статуса системы MMR. При ИГХ-исследовании в опухоли обнаружена потеря экспрессии белков репарации ДНК MLH1 и PMS2, что характерно для дефицита системы репарации ДНК. При молекулярно-генетическом исследовании кодирующих экзонов гена MLH1 № 5494/21 от 16.11.2021 патогенных клинически значимых герминальных мутаций в гене MLH1 не выявлено.

На основании полученных данных, в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями, в качестве лекарственной терапии 2-й линии пациентке была рекомендована иммунотерапия в режиме: пембролизумаб — 400 мг в/в кап. в 1-й день; цикл — каждые 6 нед.

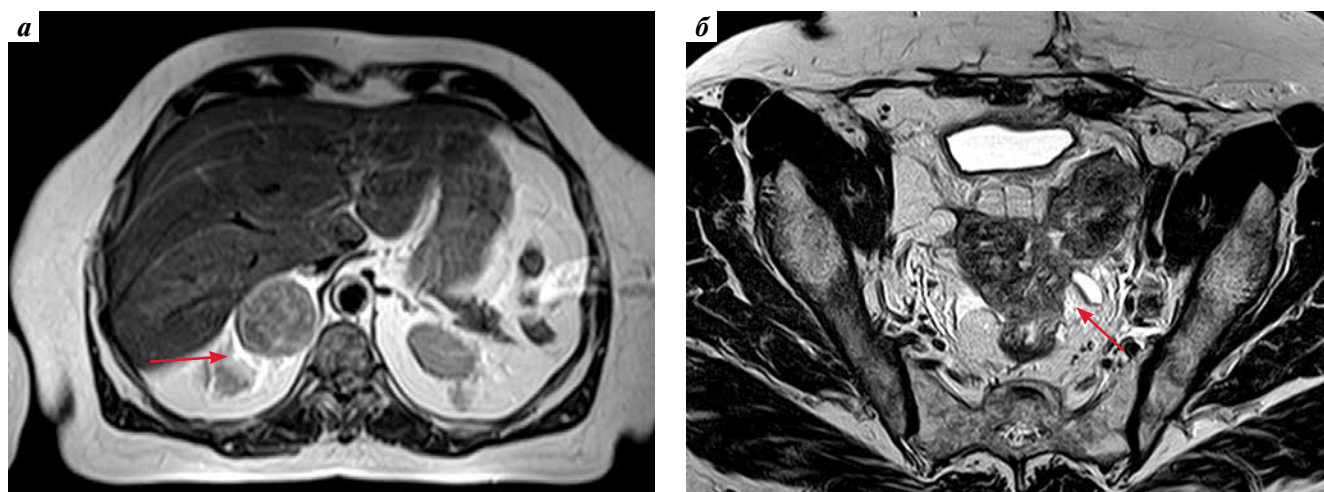


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (а) и органов малого таза (б) с внутривенным контрастированием от августа 2021 г. (после 3 курсов химиотерапии 1-й линии в режиме ТС (паклитаксел + карбоплатин), перед началом проведения лекарственной терапии 2-й линии с включением пембролизумаба в монорежиме): а — аксиальный срез, T2. Метастаз в правом надпочечнике (стрелка); б — аксиальный срез, T2. Рецидивная опухоль в области культи влагалища (стрелка)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the abdominal cavity (a) and pelvic organs (b) with intravenous contrast administration from August 2021 (after 3 courses of the 1st-line chemotherapy in the TC mode (paclitaxel + carboplatin), before starting therapy of the 2nd line with inclusion of pembrolizumab in the mono mode): a — axial section, T2. Metastasis in the right adrenal gland (arrow); б — axial section, T2. Recurrent tumor in the stump of the vagina (arrow)

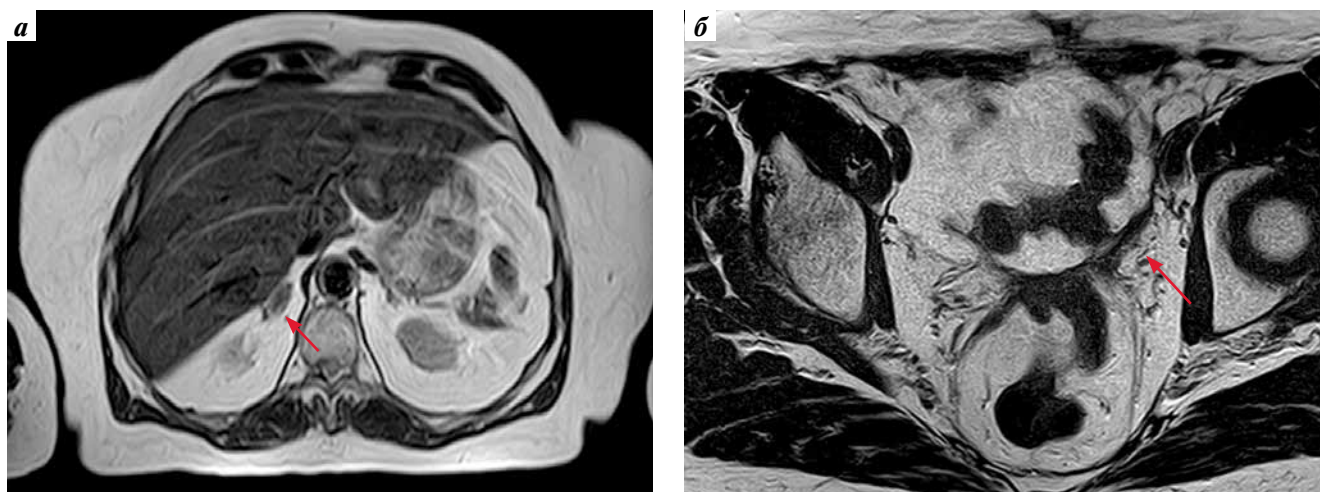


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (а) и органов малого таза (б) с внутривенным контрастированием (через 12 мес лекарственной терапии 2-й линии с включением пембролизумаба в монорежиме): а — аксиальный срез, T2. Уменьшение размеров метастаза в правом надпочечнике (стрелка); б — аксиальный срез, T2. Уменьшение размеров рецидивной опухоли в области культи влагалища (стрелка)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the abdominal cavity (a) and pelvic organs (b) with intravenous contrast administration (after 12 months of drug therapy of the 2nd line with the inclusion of pembrolizumab in a single mode): а — axial section, T2. Reduction in size of metastasis in the right adrenal gland (arrow); б — axial section, T2. Reduction in size of recurrent tumor in the vaginal stump (arrow)

С 28.09.2021 по настоящее время (сентябрь 2023 г.) пациентке проводится лекарственная терапия 2-й линии в вышеуказанном режиме.

Пациентка находится под тщательным мониторингом. Терапия — без клинически значимых осложнений. Из нежелательных явлений отмечается лишь астения 1-й степени.

На протяжении всего этого времени пациентке проводятся многократные регулярные комплексные контрольные обследования (МРТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием; КТ ОГК; ультразвуковое исследование щитовидной железы; анализ крови на гормоны: тиреотропный гормон, трийодтиронин и тироксин; электрокардиография; эхокардиография; консультация терапевтом). Так, при контрольном обследовании в сентябре 2022 г. (через 12 мес лекарственной терапии 2-й линии с включением пембролизумаба в монорежиме), по данным МРТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием, размеры метастаза в правом надпочечнике уменьшились с $4,2 \times 4,0$ см до $1,0 \times 0,7$ см в поперечнике соответственно (рис. 2, а). Размеры рецидивной опухоли в области культи влагалища также уменьшились: с $9,0 \times 5,5$ см до $5,3 \times 2,2$ см в поперечнике соответственно; сохранялась небольшая инфильтрация левого параметрия, передней стенки ректосигмоидного отдела толстой кишки, мезоректальной фасции (рис. 2, б).

При очередном контрольном обследовании в апреле 2023 г. (через 19 мес лекарственной терапии 2-й линии с включением пембролизумаба в монорежиме), по данным МРТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием, зафиксирован полный ответ опухоли на лечение: в правом надпочечнике опухолевых тканей не выявлено (рис. 3, а); в области культи влагалища и по ходу мезоректальной фасции слева, где ранее определялась рецидивная опухоль, визуализировались фиброзные тяжи (рис. 3, б).

Таким образом, применение пембролизумаба в монорежиме во 2-й линии лекарственной терапии MSI-h/dMMR-положительного распространенного РЭ позволило достичь полного радиологического ответа опухоли на лечение и высоких показателей выживаемости у нашей пациентки, несмотря на наличие рефрактерности к стандартной платиносодержащей ХТ 1-й линии: ВБП не достигнута и на момент написания статьи составляет 2 года (24 мес+). На протяжении всего этого времени сохраняется удовлетворительная оценка качества жизни нашей пациентки.

Обсуждение

Попытки персонификации лекарственной терапии показали, что наибольшее значение для терапии распространенного РЭ имеет статус MSI. Наличие высокой микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-h) указывает на дефекты в системе репарации неспаренных оснований ДНК (deficient mismatch repair system, dMMR).

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что РЭ — один из лидеров по частоте встречаемости MSI-h/dMMR. В метаанализе 26 исследований, опубликованном М. Lorenzi и соавт. в 2020 г. ($n = 1302$), частота встречаемости MSI-h при РЭ составила 25 %, причем была обнаружена схожая частота данной генетической аберрации на ранних и поздних стадиях заболевания [48].

Проведенные исследования в области иммунотерапии злокачественных опухолей позволили выявить группу больных с MSI-h, высокочувствительных к терапии пембролизумабом в монорежиме [49–53]. Так, в многоцентровом нерандомизированном открытом мультикогортном исследовании II фазы KEYNOTE-158

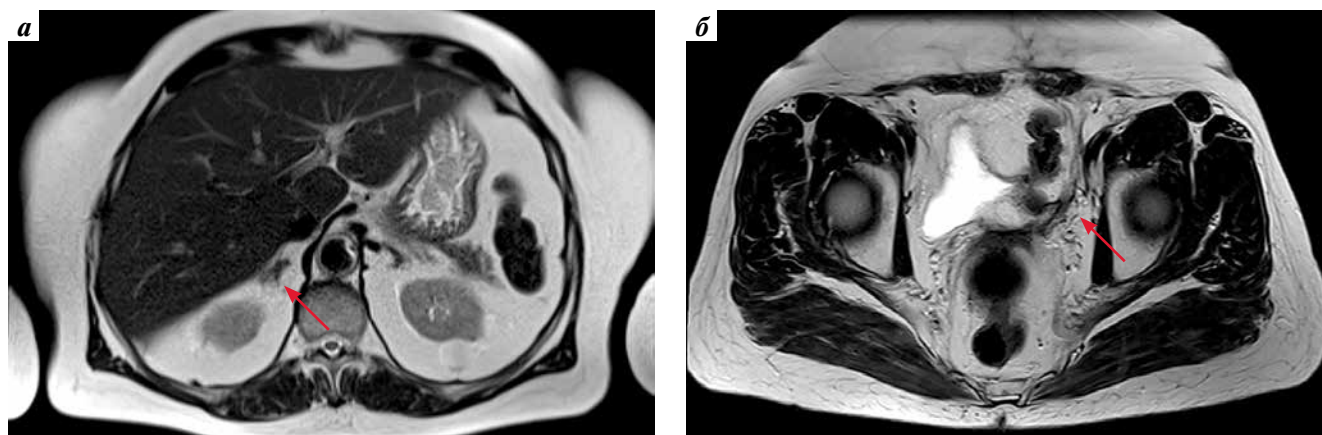


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (а) и органов малого таза (б) с внутривенным контрастированием от апреля 2023 г. (через 19 мес лекарственной терапии 2-й линии с включением пембролизумаба в монорежиме): а — аксиальный срез, T2. В правом надпочечнике опухолевых тканей не выявлено (стрелка); б — аксиальный срез, T2. В области культи влагалища и по ходу мезоректальной фасции слева, где ранее определялась рецидивная опухоль, визуализируются фиброзные тяжи (стрелка). Полный эффект лечебного воздействия

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the abdominal cavity (a) and pelvic organs (b) with intravenous contrast administration from April 2023 (after 19 months of drug therapy of the 2nd line with the inclusion of pembrolizumab in a single mode): a — axial section, T2. No tumor tissues were detected in the right adrenal gland (arrow); б — axial section, T2. Fibrous cords are visualized in the area of the vaginal stump and along the mesorectal fascia on the left, where a recurrent tumor was previously determined (arrow). The full effect of the therapeutic effect

(NCT02628067) приняли участие предлеченные больные ($n = 21$), получившие одну и более стандартные линии ХТ, имеющие различные MSI-h/dMMR-распространенные солидные опухоли, включая РЭ ($n = 4$) [54]. Всем больным назначали пембролизумаб — 200 мг в/в кап. каждые 3 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичная конечная точка — ЧОО, оцениваемая по критериям RECIST (версия 1.1). Вторичные конечные точки включали длительность ответа, ВБП, ОВ и безопасность. При медиане длительности наблюдения 4,5 мес ЧОО составила 42,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 21,8–66,0).

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

В 2022 г. были представлены обновленные результаты исследования II фазы KEYNOTE-158 (NCT02628067) [55]. Следует напомнить, что в когорту D вошли пациентки РЭ независимо от статуса MSI-h/dMMR; в когорту К — больные, имеющие любую солидную опухоль MSI-h/dMMR, кроме колоректального рака. Все участники получали пембролизумаб в дозе 200 мг в/в кап. каждые 3 нед в течение 35 циклов. По состоянию на 5 октября 2020 г., 18 (20 %) из 90 пролеченных больных РЭ завершили 35 циклов пембролизумаба и 52 (58 %) — прекратили лечение. При медиане дли-

тельности наблюдения 42,6 мес ЧОО составила 48 % (95 % ДИ 37–60), а медиана длительности ответа не была достигнута (2,9–49,7 мес+). Медиана ВБП составила 13,1 мес (95 % ДИ 4,3–34,4), медиана ОВ не была достигнута (27,2 мес+). Среди всех пролеченных больных у 76 % зарегистрированы одно и более нежелательных явлений, связанных с лечением (III–IV степени — 12 %). Летальных исходов, связанных с лечением, не было. Иммуноопосредованные нежелательные явления или инфузионные реакции возникали у 28 % больных (III–IV степени — 7 %; без летальных исходов). На сегодняшний день данная терапевтическая опция прочно закреплена в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению РЭ [5, 6].

Остается открытым вопрос о преимуществе комбинированной терапии ленватинибом с пембролизумабом для пациенток с MSI-h-статусом опухоли. Кроме того, до конца еще не определена оптимальная последовательность терапии для этой категории больных. Имеются данные, которые демонстрируют, что применение ленватиниба в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа позволяет восстановить чувствительность опухолевых клеток к иммунотерапии после ранее отмеченного прогрессирования [56]. Возможно, при лечении пациенток MSI-h/dMMR-положительным РЭ наиболее рациональной станет стратегия применения пембролизумаба в монотерапии с переходом на комбинацию ленватиниба с пембролизумабом в случае отсутствия эффекта или прогрессирования опухолевого процесса. Дальнейшие исследования в этой области помогут ответить на поставленные вопросы и позволят достичь новых высот в лечении данной патологии.

Заключение

Для планирования системной лекарственной терапии всем пациенткам распространенным РЭ целесообразно проводить молекулярно-генетическое тестирование на MSI-h/dMMR. При обнаружении в опухоли MSI-h/dMMR (25 % случаев) и отсутствии показаний к хирургическому лечению (невозможно выполнить полную циторедуктивную операцию) и лучевой терапии (радиотерапия проводилась на этапе первичного лечения) наиболее эффективным вариан-

том 2-й линии противоопухолевой терапии является, в соответствии со всеми российскими и зарубежными клиническими рекомендациями, иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме.

Представленное клиническое наблюдение ярко демонстрирует, что современная терапия распространенного РЭ, основанная на молекулярном профиле опухоли, позволяет значимо улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость для данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
3. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
4. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):771. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034
5. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022;12(3):260–75. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcoma. *Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2, 2022;12(3):260–75. (In Russ.)*
6. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms. Version 1.2023. December 22, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
7. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N. et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III–IV) or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol* 2015;33 (15 Suppl): 5502. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5502
8. Aghajanian C., Filiaci V.L., Dizon D.S. et al. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/ bevacizumab, paclitaxel/ carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/ bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl): Abstract 5500.
9. Fader A.N., Roque D.M., Siegel E. et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044–51. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5966
10. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B. et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):277–81. DOI: 10.1016/S0090-8258(02)00068-9
11. Homesley H.D., Meltzer N.P., Nieves L. et al. A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13(1):62–5. DOI: 10.1007/s10147-007-0731-5
12. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S. et al. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):22–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.013
13. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):118–2. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.11.027
14. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L. et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):523–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.043
15. Makker V., Hensley M.L., Zhou Q. et al. Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma with Doxorubicin in Patients Progressing After Paclitaxel/Carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience From 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(5):929–34. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182915c20
16. Moreira E., Paulino E., Ingles Garces Á.H. et al. Efficacy of doxorubicin after progression on carboplatin and paclitaxel in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective analysis of patients treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Med Oncol* 2018;35(3):20. DOI: 10.1007/s12032-018-1086-7
17. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J. et al. Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2360–4. DOI:10.1200/JCO.2002.08.171

18. Sutton G.P., Blessing J.A., Homesley H.D. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1994;73(5):1453–5. DOI: 10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453:aid-cnrc2820730521>3.0.co;2-x
19. Rose P.G., Blessing J.A., Lewandowski G.S. et al. A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63(1):101–4. DOI: 10.1006/gyno.1996.0286
20. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S. et al. A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):247–51. DOI: 10.1006/gyno.2002.6804
21. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D. et al. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):443–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.09.004
22. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S. et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group trial 129-P. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3104–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6995
23. Markman M., Fowler J. Activity of weekly paclitaxel in patients with advanced endometrial cancer previously treated with both a platinum agent and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):180–2. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.10.019
24. Moore K.N., Tian C., McMeekin S. et al. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer? *Cancer* 2010;116(23):5407–14. DOI: 10.1002/cncr.25480
25. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):567–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021
26. Slomovitz B.M., Jiang Y., Yates M.S. et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(8):930–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3401
27. Coleman R.L., Sill M.W., Lankes H.A. et al. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):538–43. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020
28. Makker V., Filiaci V.L., Chen L.M. et al. Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor fusion protein, for the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study 0229N. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):24–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.006
29. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6397
30. Castonguay V., Lheureux S., Welch S. et al. A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A study of the Princess Margaret, Chicago and California Consortia. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):274–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.016
31. Nimeiri H.S., Oza A.M., Morgan R.J. et al. A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/carcinosarcoma: A trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecol Oncol* 2010;117(1):37–40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.013
32. Powell M.A., Sill M.W., Goodfellow P.J. et al. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014;135(1):38–43. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.083
33. Dizon D.S., Sill M.W., Schilder J.M. et al. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014;135(3):441–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001
34. Bender D., Sill M.W., Lankes H.A. et al. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):507–12. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.07.018
35. Moore K.N., Sill M.W., Tenney M.E. et al. A phase II trial of trebananib (AMG 386; IND#111071), a selective angiopoietin 1/2 neutralizing peptibody, in patients with persistent/recurrent carcinoma of the endometrium: An NRG/Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):513–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.07.006
36. Leslie K.K., Sill M.W., Fischer E. et al. A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;129(3):486–94. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.02.019
37. Oza A.M., Eisenhauer E.A., Elit L. et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4319–25. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8808
38. Slomovitz B.M., Chelariu-Raicu A., Schmeler K.M. et al. Phase 2 study of cetuximab (Erbix) in patients with progressive or recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1733–7. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001859
39. Fleming G.F., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):15–20. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.09.025
40. Leslie K.K., Sill M.W., Lankes H.A. et al. Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):345–50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.127
41. Slomovitz B.M., Lu K.H., Johnston T. et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2010;116(23):5415–9. DOI: 10.1002/cncr.25515
42. Ray-Coquard I., Favier L., Weber B. et al. Everolimus as second- or third-line treatment of advanced endometrial cancer: ENDORAD, a phase II trial of GINECO. *Br J Cancer* 2013;108(9):1771–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.183
43. Oza A.M., Elit L., Tsao M.S. et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: A trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3278–85. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1578
44. Fleming G.F., Filiaci V.L., Marzullo B. et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2014;132(3):585–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.015
45. Colombo N., McMeekin D.S., Schwartz P.E. et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: Results of a single-arm, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013;108(5):1021–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.59
46. Oza A.M., Pignata S., Poveda A. et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3576–82. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.8871
47. Alvarez E.A., Brady W.E., Walker J.L. et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):22–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022
48. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol* 2020;2020:1–17. DOI: 10.1155/2020/1807929
49. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker

- analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353–65.
DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
50. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20.
DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
51. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10.
DOI: 10.1200/JCO.19.02105
52. Keytruda (pembrolizumab) [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck Sharp & Dohme, 2018.
53. Arora E., Masab M., Mittar P. et al. Role of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cureus* 2018;10:e2521.
54. Diaz L.A., Marabelle A., Delord J.P. et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncology* 2017;35(15):3071.
DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3071
55. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61.
DOI: 10.1200/JCO.21.01874
56. Lee C.-H., Shah A.Y., Hsieh J.J. et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl): abstr 5008.
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008

Вклад авторов

А.Д. Даренская: концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала, написание текста.

Б.М. Медведева, А.С. Тюляндина: редактирование статьи.

А.А. Румянцев: утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

A.D. Darenskaya: study concept and design, data collection and processing, writing the article.

B.M. Medvedeva, A.S. Tulyandina: writing the article.

A.A. Rumyantsev: approval of the final version of the article.

ORCID авторов/ ORCID authors:

А.Д. Даренская / A.D. Darenskaya: ORCID: 0000-0002-6505-2202

Б.М. Медведева / B.M. Medvedeva: ORCID: 0000-0003-1779-003X

А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: ORCID: 0000-0003-4443-9974

А.С. Тюляндина / A.S. Tulyandina: ORCID: 0000-0002-6104-7473

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 03.07.2023. Принята к публикации: 13.08.2023. Опубликована онлайн: 08.12.2023.

Article submitted: 03.07.2023. Accepted for publication: 13.08.2023. Published online: 08.12.2023.