

Региональный опыт применения комбинации пембролизумаб и лenvатиниб у пациенток с рецидивирующим раком эндометрия

Е. А. Толмачева, Е. Н. Пашкова

ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. За последние десять лет показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия в России сохраняются на довольно высоком уровне. Химиотерапия показывает ограниченную эффективность при рецидиве, что приводит к необходимости поиска новых методов лечения, таких как иммунно-таргетная терапия. Комбинация пембролизумаба и лenvатиниба продемонстрировала значительное улучшение показателей выживаемости, что изменило стандарты лечения для пациентов с рецидивирующим раком тела матки.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения комбинации лenvатиниб + пембролизумаб у пациенток с рецидивом рака эндометрия, проанализировать собственный опыт назначения данной терапии и сопоставить его с международными данными.

Материалы и методы. В рамках исследования было отобрано 39 случаев назначения комбинации пембролизумаб + лenvатиниб пациенткам с рецидивом РЭ. Включались пациентки со статусом ECOG 0–1 и микросателлитно стабильной опухолью.

Результаты. Лечение комбинацией пембролизумаба и лenvатиниба позволило достичь контроля над опухолевым процессом у 95% пациенток, медиана ВВП – 11,7 мес. Наиболее частыми побочными эффектами стали артериальная гипертензия и ладонно-подошвенный синдром, однако благодаря коррективке дозы и симптоматической терапии удалось справиться с нежелательными явлениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лenvатиниб, пембролизумаб, рак эндометрия, рак тела матки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Lenvatinib and pembrolizumab combination in recurrent endometrial cancer: regional experience

E. A. Tolmacheva, E. N. Pashkova

Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

Introduction. Over the past ten years, the incidence and mortality rates of endometrial cancer in Russia have remained quite high. Chemotherapy shows limited effectiveness in the case of recurrence, necessitating the search for new treatment methods, such as immune-targeted therapy. The combination of pembrolizumab and lenvatinib has demonstrated significant improvements in survival rates, changing the treatment standards for patients with recurrent uterine cancer.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of the combination of lenvatinib + pembrolizumab in patients with recurrent endometrial cancer, analyze our own experience with this therapy, and compare it with international data.

Materials and Methods. The study included 39 cases of the combination of pembrolizumab + lenvatinib administered to patients with recurrent endometrial cancer. Patients with ECOG status 0–1 and microsatellite stable tumors were included.

Results. Treatment with the combination of pembrolizumab and lenvatinib achieved control over the tumor process in 95% of patients. The most common side effects were arterial hypertension and hand-foot syndrome; however, through dose adjustments and symptomatic therapy, it was possible to manage these adverse events effectively.

KEYWORDS: lenvatinib, pembrolizumab, endometrial cancer, uterine cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Введение

За последние десять лет показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия (РЭ) в стране сохраняются на довольно высоком уровне. В 2023 году в России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РЭ занимает 3-е место, а число впервые выявленных случаев увеличивается с каждым годом [1]. При этом у 17,7% пациенток рак тела матки выявляется в запущенных случаях, что резко ухудшает прогноз для них.

Уровень смертности от данной патологии также стабильно высокий на протяжении десятилетия. Летальность на первом году с момента установки диагноза составляет 7%, а пятилетняя выживаемость, независимо от стадии

заболевания, – 66,3% [2]. Независимо от усовершенствования методов диагностики и лечения РЭ показатели смертности остаются на прежнем уровне [1].

Основным методом лечения пациентов с раком эндометрия, независимо от стадии заболевания, является хирургическое вмешательство. После хирургического этапа терапии показания для адъювантного лечения определяются на основе рисков рецидива заболевания. В случае дальнейшего прогрессирования заболевания рассматриваются все доступные методы лечения, включая повторную операцию, лучевую терапию и медикаментозное лечение, в том числе гормонотерапию [3].

Стандартом лечения для женщин с поздними стадиями рака тела матки является химиотерапия с использованием комбинации паклитаксела и карбоплатина. Эта схема лечения демонстрирует удовлетворительную эффективность: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет примерно 13 мес, а объективный ответ на лечение наблюдается у 50 % пациенток [4].

Однако при рецидиве рака эндометрия химиотерапия демонстрирует в целом неудовлетворительные результаты – частота объективного ответа составляет от 4 до 13,5 %, медиана ВБП не превышает 4,2 мес [5]. Поэтому требовались новые, более эффективные методы лечения. Таким методом лечения стала иммунотаргетная терапия.

Исследования в области иммунотерапии позволили выделить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-h), которая встречается в четверти случаев РЭ и характеризуется более благоприятным прогнозом. Данный вид опухоли проявляет высокую чувствительность к терапии пембролизумабом [6]. А добавление к терапии лenvатиниба позволяет назначать данную терапию и пациенткам с микросателлитно стабильной опухолью.

Данную комбинацию – пембролизумаб + лenvатиниб – проанализировали в мультицентровом рандомизированном исследовании III фазы Study 309/KEYNOTE-775. В исследовании участвовали 827 пациенток, медиана возраста составила 65 лет. Согласно результатам исследования, на терапию комбинацией ответила каждая третья пациентка (32 %). Ответы наблюдались рано, были глубокими, длительными и устойчивыми во времени у большинства пациенток. Медиана ВБП для общей популяции составила 7,2 мес в когорте пациенток, получавших пембролизумаб с лenvатинибом, против 3,8 мес в группе контроля. У тех же пациенток, кто ответил на терапию, медиана ВБП 13,8 мес. Если говорить об общей выживаемости (ОВ), то в группе пембролизумаб + лenvатиниб также наблюдается значимое преимущество над группой химиотерапии – 18 против 11,4 мес, а относительный риск смерти снизился на 35 %.

Спектр нежелательных явлений на фоне терапии пембролизумаб + лenvатиниб стандартный для данной терапии, среди побочных эффектов III–IV степени преобладали артериальная гипертензия (37,9 %), снижение массы тела (10,3 %), диарея (7,6 %). Данные нежелательные явления были контролируемые, профиль безопасности данной комбинации сопоставим с профилем безопасности каждого из этих препаратов по отдельности [7].

На основе данного исследования поменялись стандарты лечения 2-й линии терапии РЭ, и в настоящее время комбинация пембролизумаб + лenvатиниб активно назначается у рецидивирующих пациенток с раком тела матки.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения комбинации лenvатиниб + пембролизумаб у пациенток с рецидивом рака эндометрия, проанализировать собственный опыт назначения данной терапии и сопоставить его с международными данными.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое ретроспективное исследование на базе ГАУЗ СО СООД г. Екатеринбурга. В рамках анализа реальной клинической практики было отобрано 39 случаев назначения комбинации пембролизумаб + лenvатиниб пациенткам с рецидивом РЭ. Включались пациентки со статусом ECOG 0–1 и микросателлитно стабильной опухолью.

В ходе исследования были оценены ВБП (по методу Каплана–Майера) и безопасность данной комбинации.

Результаты

Медиана возраста пациенток составил 65,5 лет, при этом 18 пациенток на момент начала терапии были старше 65 лет. На момент постановки диагноза IA–IB стадия выставлена у 13 пациенток (33 %), II стадия – у 6 пациенток (15 %), IIIA–IIIC стадия – у 9 (23 %), IVA–IVB стадия – у 11 (29 %). Распределение пациенток по стадиям заболевания отражено в *рис. 1*.

Большинство пациенток имели эндометриоидную аденокарциному (85 %), также встречались серозная (8 %), светлоклеточная (5 %) аденокарцинома. У 1 женщины (3 %) был установлен диагноз карциносаркома. Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака представлено на *рис. 2*. Оперативное лечение на первом этапе получили 36 пациенток (92 %), а лучевая терапия, включая как дистанционную лучевую терапию, так и брахитерапию, была проведена 19 пациенткам (49 %) (*рис. 3*). У 15 человек (38 %) терапия пембролизумаб + лenvатиниб назначена во 2-ю линию, 13 пациенток (33 %) получили комбинацию в 3-ю линию, 8 пациенток (21 %) – в 4-ю линию, 2 пациентки (5 %) – в 5-ю линию, для 1 пациентки (3 %) данная терапия была назначена в качестве 6-й линии лечения.

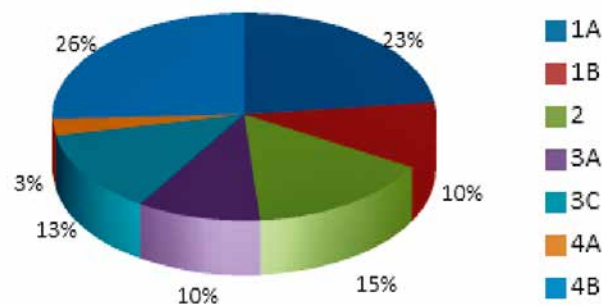


Рисунок 1. Распределение по стадиям

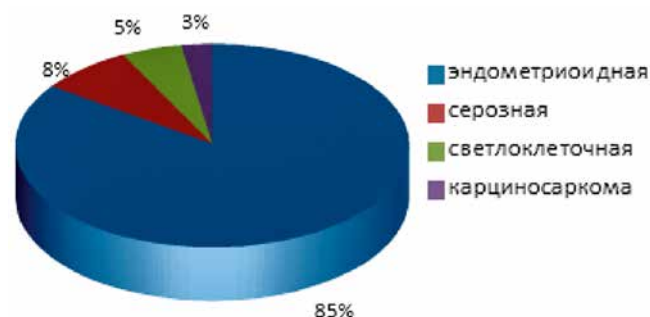


Рисунок 2. Распределение пациенток по гистотипу



Рисунок 3. Предшествующая терапия



Рисунок 4. Эффективность терапии леватинибом и пембролизумабом

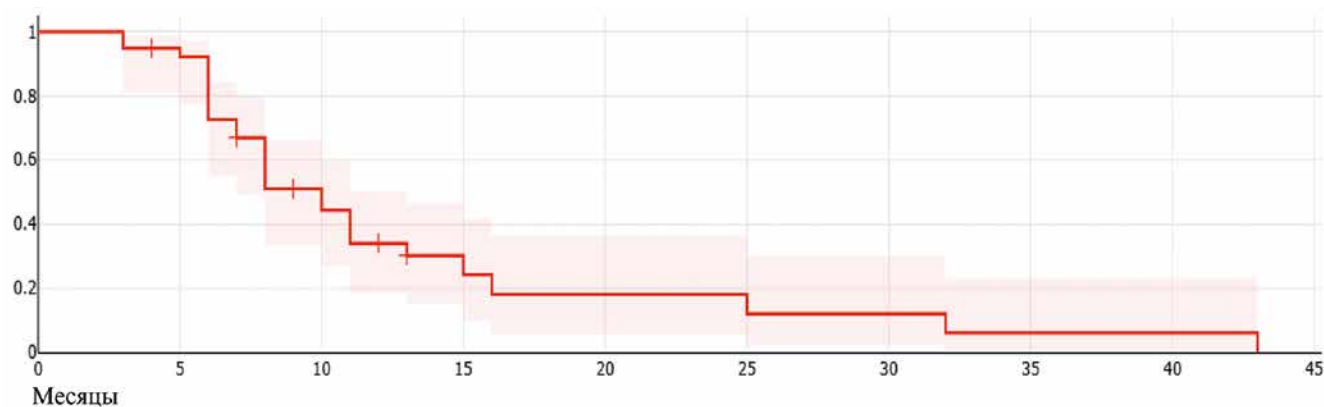


Рисунок 5. Медиана выживаемости без прогрессирования (расчетная величина, кривая Каплана–Майера)

Ответ на комбинацию леватиниб + пембролизумаб оценивали по критериям iRECIST на основании данных, полученных с помощью компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии после каждого 3-го курса. У 2 женщин (5%) на первом контроле после трех курсов терапии было выявлено прогрессирование заболевания. Однако у остальных пациенток в ходе лечения были зарегистрированы либо стабилизация опухолевого процесса (19 пациенток – 49%), либо частичный ответ (15 пациенток – 38%). У 3 пациенток (8%) отмечен полный ответ на терапию. Таким образом, контроль над опухолевым заболеванием выявлен в 37 случаях (95%). Объективные ответы на терапию леватинибом и пембролизумабом представлены на *рисунке 4*. Медиана ВБП в настоящем исследовании (*рис. 5*) составила 11,7 мес (от 3 до 43 мес).

Наиболее частыми побочными эффектами в нашем исследовании были зарегистрированы артериальная гипертензия (в 33% случаев), ладонно-подошвенный синдром (21%), диарея (18%) и астения (15%). В единичных случаях пациентки жаловались на развитие гипотиреоза, стоматита, снижение артериального давления, рвоту. Также у одной пациентки был установлен диагноз острая почечная недостаточность, и у еще одной – синдром задней обратимой энцефалопатии. Детальная информация о нежелательных явлениях, выявленных при терапии леватинибом и пембролизумабом, отражена на *рисунке 6*. Нежелательным явлением III степени и выше являлась артериальная гипертензия. Но на фоне правильно подобранной симптоматической терапии и временной отмены или снижения дозы леватиниба удалось достигнуть контроля над нежелательными явлениями. Редукция дозы леватиниба потребовалась у 26 пациенток: 13 человек (36%) в итоге получали дозу леватиниба 14 мг, 10 человек (26%) – 10 мг, 2 человека (5%) – 8 мг. В полной дозе леватиниб продолжали получать 14 пациенток (36%).

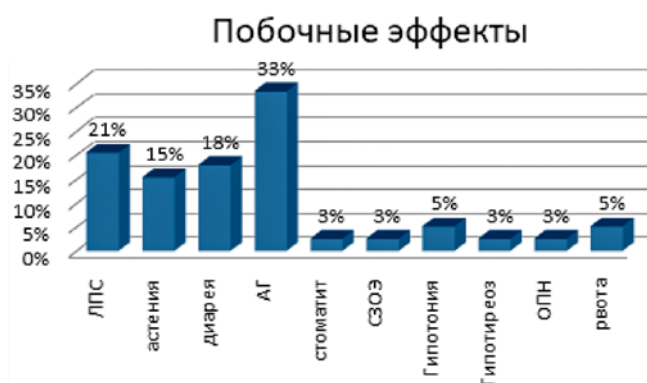


Рисунок 6. Нежелательные явления, выявленные при лечении леватинибом и пембролизумабом

Обсуждение

В нашем клиническом исследовании был проанализирован опыт лечения пациенток с рецидивирующим РЭ комбинацией леватиниб + пембролизумаб. Данная комбинация показала свою эффективность, при этом профиль токсичности был приемлемым. Мы сравнили результаты проведенного исследования с международным исследованием III фазы Study 309/KEYNOTE-775,

Таблица 1

Сравнение результатов регионального опыта и международного исследования Study 309/KEYNOTE 775

Характеристика	Study 309 / KEYNOTE-775 (n=827)	Реальная клиническая практика в Свердловской области (n=39)
Медиана возраста (лет)	64	65,5
Статус MMR – dMMR – pMMR	15,8% 84,2%	0% 100%
Статус ECOG 0–I	100%	100%
ЛТ в анамнезе	42,8%	49%
Предшествующая ХТ: 1 линия ≥2 линии	70% 29,5%	38% 62%
ЧОО: ПО ЧО	33,8% 7,5% 26,3%	46% 8% 38%
Медиана ВБП (мес)	7,3	11,7
НЯ	99,8%	71,8%

которое стало основанием для регистрации комбинации ленватиниб + пембролизумаб в России. Эти данные представлены в *табл. 1*.

Когорты пациенток, включенных в оба исследования, имеют ряд отличий. Так, в наше исследование включались только пациентки с микросателлитно стабильными опухолями (pMMR/MSS), что обусловлено зарегистрированным показанием для назначения комбинации ленватиниб и пембролизумаб в РФ. Кроме того, в исследованиях имеются расхождения в группах больных, распределенных по количеству предшествующих линий химиотерапии. Данные отличия связаны с ретроспективным характером проведенного нами исследования и ограниченным количеством пациенток, которых мы могли включить в анализ. К сожалению, в реальной клинической практике имеются пациентки с длительным онкологическим анамнезом, а также ограниченные финансовые ресурсы, что не позволяет обеспечить данную комбинацию всем пациенткам во второй линии терапии.

Помимо различий в характеристиках пациенток, вошедших в исследования, отмечены расхождения и в результатах. Наше исследование продемонстрировало лучшую частоту объективного ответа (46% vs 33,8%) и более длительную медиану ВБП (11,7 мес vs 7,3 мес). Это может быть обусловлено несколькими причинами: во-первых, различается количество включенных в исследования пациенток (39 vs 827), что влияет на достоверность результатов. Во-вторых, в наше исследование включены пациентки, которые недавно начали получать комбинацию и для которых пока был проведен только первый контроль эффективности терапии.

Частота нежелательных явлений в нашем исследовании была ниже, чем в международном. Это связано, с одной стороны, с более низким качеством контроля над побочными явлениями в реальной клинической практике, с другой – с более коротким сроком наблюдения.

Заключение

Результаты данного исследования оказались сопоставимы с результатами международного исследования III фазы Study 309/KEYNOTE-775. Комбинация ленватиниб и пембролизумаб в терапии рецидивирующего рака эндометрия продемонстрировала устойчивый и продолжительный ответ при удовлетворительной переносимости. Данная комбинация позволяет значимо улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость пациенток с распространенным и метастатическим РЭ,

не подлежащих хирургическому и лучевому лечению, при наличии pMMR (отсутствии микросателлитной нестабильности) в опухоли.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 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, 2024. 276 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality) / edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen Medical Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2023 / edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen Medical Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Oaknin, A. et al. *Annals of Oncology*. 2022; 33 (9): 860–877.
4. D. S. Miller et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *JCO*. 2020; 38: 3841–3850. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
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): 277–81. DOI: 10.1016/S0090-8258 (02) 00068-9
6. 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: 1807929. DOI: 10.1155/2020/1807929
7. Makker V., Colombo N., Herráez A. C. et al. A multicenter, openlabel, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021; 162 (suppl 1): S4. DOI: 10.1016/S0090-8258 (21) 00657-0

Статья поступила / Received 25.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 07.04.2025
Принята в печать / Accepted 08.04.2025

Сведения об авторах

Толмачева Евгения Андреевна, врач-химиотерапевт. E-mail: ekhudaleeva@gmail.com. ORCID: 0009-0002-1551-957X
Пашкова Елена Николаевна, врач-онкогинеколог. E-mail: en_pashkova@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7969-226X

ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, Россия

Автор для переписки: Толмачева Евгения Андреевна. E-mail: ekhudaleeva@gmail.com

About authors

Tolmacheva Eugenia A., chemotherapist. E-mail: ekhudaleeva@gmail.com. ORCID: 0009-0002-1551-957X
Pashkova Elena N., gynecological oncologist. E-mail: en_pashkova@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7969-226X

Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Tolmacheva Eugenia A. E-mail: ekhudaleeva@gmail.com

Для цитирования: Толмачева Е. А., Пашкова Е. Н. Региональный опыт применения комбинации пембролизумаб и ленватиниб у пациенток с рецидивирующим раком эндометрия. Медицинский алфавит. 2025; (11): 76–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-76-79>

For citation: Tolmacheva E. A., Pashkova E. N. Lenvatinib and pembrolizumab combination in recurrent endometrial cancer: regional experience. *Medical alphabet*. 2025; (11): 76–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-76-79>