

**Российский опыт применения комбинации пембролизумаба и леватиниба в
лечении прогрессирующего рака эндометрия без признаков
микросателлитной нестабильности**

Рак тела матки (carcinoma of the uterine corpus), или рак эндометрия (РЭ), – распространенная злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия)

В структуре онкологической заболеваемости женщин РЭ занимает 3-е место (8 %)

РЭ – лидер среди онкогинекологических заболеваний

За последние 10 лет прирост заболеваемости составил 24,9 %.

Число заболевших в 2020 г. превысило 24 тыс. человек

Большинство случаев (74,7 %) диагностируют на I–II стадиях

Показатели смертности с 1980 г. по настоящее время не снизились

80 % случаев РЭ – эндометриоидная аденокарцинома

5 % случаев РЭ ассоциированы с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча

5-летняя выживаемость больных с I стадией РЭ – около 80–90 %, со II стадией – 70–80 %

При III и IV стадиях показатели выживаемости снижаются до **60–20 %**.

Самый неблагоприятный подтип – серозоподобный рак, несущий мутации *TP53*

Лечение РЭ

Основной метод лечения больных РЭ – хирургический.

Стандартный объем операции – тотальная гистерэктомия с двусторонней сальпингоооариэктомией без влагалищной манжетки с лимфоденэктомией или без нее

Возможность сохранения яичников может рассматриваться у больных

- моложе 45 лет,
- с инвазией в миометрий менее 50 %,
- с высокодифференцированной формой опухоли

При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению – ЛТ по радикальной программе

Сохранение яичников не рекомендуется

- при мутациях генов *BRCA1/2*,
- синдроме Линча,
- планировании ЛТ и цитостатической терапии

Консервативная терапия РЭ

У больных репродуктивного возраста с высокодифференцированным РЭ IA стадии без инвазии в миометрий с целью сохранения фертильности возможна ГТ:

- сочетание внутриматочной спирали с левоноргестрелом (52 мг) и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона *или*
- медроксипрогестерона ацетат (500 мг/сут) *или*
- мегестрола ацетат (160 мг/сут).

Длительность лечения – не менее 6 мес с гистологической оценкой эффективности каждые 3 мес (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание).

При отсутствии полного ответа на ГТ через 6–12 мес показана экстирпация матки

Адьювантное лечение не показано при низком риске рецидива (эндометриоидный РЭ, стадия IA, низкая степень злокачественности (G₁ и G₂), без лимфоваскулярной инвазии).

Брахитерапия: при ранней (I и II) стадии РЭ с промежуточным риском рецидива.

Адьювантная химиотерапия препаратами платины:

- I стадия при низкой степени дифференцировки опухоли и наличии других неблагоприятных прогностических факторов (возраст, лимфоваскулярная инвазия, большой объем опухоли),
- II–III стадия

Сохранение яичников не рекомендуется

- при мутациях генов *BRCA1/2*,
- синдроме Линча,
- планировании ЛТ и цитостатической терапии

Выбор метода лечения при рецидиве/прогрессировании РЭ

При рецидиве/прогрессировании

- пациентам с РЭ III–IVA стадий после хирургического лечения, адъювантной ЛТ/ХТ при прогрессировании болезни – повторная операция, ЛТ или лекарственное лечение, в том числе ГТ,
- пациентам с РЭ IVB стадии после прогрессирования при отсутствии показаний к хирургическому лечению, ЛТ и ГТ сразу назначают ХТ

Возможность сохранения яичников может рассматриваться у больных

- моложе 45 лет,
- с инвазией в миометрий менее 50 %,
- с высокодифференцированной формой опухоли

Показания к назначению ХТ в первой линии

- рецидив или диссеминированная форма болезни,
- низкая степень дифференцировки,
- быстрый рост опухоли,
- поражение висцеральных органов

Стандарт первой линии лекарственной терапии

- паклитаксел + карбоплатин (ТС)
Исследование GOG 209: мВБП 13,3 мес, мОВ 36,5 мес

При HER-2+ серозном РЭ III–IV стадий или рецидивах заболевания

- трастузумаб + карбоплатин и паклитаксел
мВБП 12,6 мес, мОВ – нет данных

Вторая линия лечения

Ленватиниб + пембролизумаб при dMMR/MSI (Study 309/KEYNOTE-775)

- мВБП 6,7 мес
- мОВ 18,0 мес
- частота контроля заболевания 82 %
- частота объективного ответа 32,4 %

Пембролизумаб при pMMR/MSS (KEYNOTE-158)

- мВБП 13,1 мес
- мОВ не достигнута
- частота объективного ответа 48%

Режимы с паклитакселом только при длительном бесплатиновом интервале (SGSG-012/GOTIC-004)

- мВБП 3,2 мес при бесплатиновом интервале <6 мес
- мВБП 7,8 мес при бесплатиновом интервале >12 мес

Неплатиновые опции химиотерапии (мВБП до 4,2 мес, мОВ до 10 мес)

- доцетаксел – ОО 8 %
- топотекан – ОО 9 %
- иксабепилон – ОО 12 %
- гемцитабин – ОО 4 %

Реализация новых возможностей лечения прогрессирующего РЭ, появившихся благодаря геномной классификации

Предиктивный тест для выбора терапии при прогрессировании:

- определение дефицита репарации MMR методом ИГХ-исследования,
- определение микросателлитной нестабильности (MSI) методом ПЦР

При ИГХ-исследовании в клетках опухоли проводится оценка 4 генов: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*.

Любой из 4 возможных вариантов отсутствия экспрессии данных генов (*MSH6*, *PMS2*, *MLH1/PMS2*, *MSH2/MSH6*) свидетельствует о дефиците системы MMR.

Панель из этих 4 генов считается наиболее оптимальной для скрининга

dMMR-опухоли (с дефицитом репарации), или MSI, – 26 %,
pMMR-опухоли (с профицитом репарации), или MSS, – 74 %

Прим. РЭ – рак эндометрия; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ГТ – гормонотерапия; ИГХ – иммуногистохимическое; ПЦР – полимеразная цепная реакция; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; ОО – объективный ответ; dMMR – дефицит системы репарации ДНК; pMMR профицит системы репарации ДНК; MSI – микросателлитная нестабильность; MSS – микросателлитная стабильность.