

Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки

А.Г. Кедрова^{1, 2}, А.И. Бершвили², Т.А. Грея²

¹Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com; Александр Ильич Бершвили aberishvili@yandex.ru

Рак матки — один из немногих видов рака, заболеваемость и смертность от которого растут в развитых странах, что частично отражает рост распространенности избыточной массы тела и старение женского населения. Несмотря на то, что эта опухоль чаще всего диагностируется при ограничении процесса телом матки, актуальность поиска новых схем лечения для больных распространенными формами обусловлена неудовлетворительными результатами химиотерапии и высокой смертностью при III–IV стадии болезни.

В статье изложены вопросы использования новых препаратов ленватиниб и пембролизумаб, получивших одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Австралийского управления терапевтических товаров (TGA) и Министерства здравоохранения Канады (HC). Схема ленватиниб + пембролизумаб показала эффективность (38,3 % объективных ответов) и безопасность (нежелательные явления III и IV степени были зарегистрированы у 83 (66,9 %) из 124 пациентов) у 94 пациенток с распространенным раком эндометрия без микросателлитной нестабильности (MSI) и нарушения в системе репарации ДНК. У 25 (69 %) пациенток, ответивших на лечение, продолжительность ответа составила более 6 мес. В статье также приводится клинический пример пациентки с прогрессированием рака тела матки, получившей хороший эффект от комбинации ленватиниба и пембролизумаба, рассмотрены нежелательные явления при терапии и возможности их коррекции.

Ключевые слова: рак тела матки, рак эндометрия, ленватиниб, пембролизумаб, химиотерапия, иммунотерапия

Для цитирования: Кедрова А.Г., Бершвили А.И., Грея Т.А. Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):72–80.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80



Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced uterine cancer

A.G. Kedrova^{1, 2}, A.I. Berishvili², T.A. Greyan²

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Uterine cancer is one of the few cancers with an increasing incidence and mortality rate in developed countries, which partly reflects the increasing prevalence of obesity and aging of the female population. Despite the fact that uterine cancer is usually diagnosed when lesions have affected only the uterine body, searching for new treatment regimens for advanced disease remains highly relevant due to unsatisfactory results of chemotherapy and high mortality among women with stage III–IV uterine cancer.

In this article, we discuss the main aspects of using lenvatinib and pembrolizumab that have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA), Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), and Ministry of Health of Canada (HC). The lenvatinib + pembrolizumab scheme showed its efficacy (38.3 % objective responses) and safety (grade III and IV adverse events were reported in 83 (66.9%) of 124 patients) in 94 patients with advanced endometrial cancer whose tumors did not show signs of microsatellite instability (MSI) and defective DNA mismatch repair system. In 25 (69 %) patients who responded to treatment, the time to response was more than 6 months. In this article, we also report a case of progressive uterine cancer in a patient, who benefited from therapy with the combination of lenvatinib and pembrolizumab. We also describe adverse events of such therapy and ways of their management.

Key words: uterine cancer, endometrial cancer, lenvatinib, pembrolizumab, chemotherapy, immunotherapy

For citation: Kedrova A.G., Berishvili A.I., Greyan T.A. Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced uterine cancer. Opuhvoli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):72–80. (In Russ.).

Частота рака тела матки (РТМ), а также смертность от него продолжают постоянно расти [1, 2]. Чаще заболевают женщины в возрасте от 45 до 74 лет, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года [3]. Хотя 5-летняя общая выживаемость больных РТМ ранних стадий составляет 96 %, 18 % пациенток изначально имеют отдаленные метастазы, что резко ухудшает прогноз для них [4]. Сегодня для них 1-й линией химиотерапии распространенного, рецидивного или метастатического рака эндометрия является комбинация паклитаксел + карбоплатин [5, 6]. Эта комбинация доказала свое преимущество в исследовании III фазы NRG Oncology GOG 0209, когда при сравнении схем ТАР (доксорубин 45 мг/м², цисплатин 50 мг/м², паклитаксел 160 мг/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и ТКарбо (паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АУС 6) второй режим показал 4-месячное преимущество по общей выживаемости [6]. Более 8 лет этот режим остается «золотым стандартом» терапии метастатического РТМ. Работы, изучающие гормонотерапию для таких больных, показали худшие результаты, поэтому мегестрола ацетат рекомендован при паллиативном лечении больных РТМ при невозможности применения химиотерапии [7]. В связи с этим поиск новых лекарств для лечения пациенток с прогрессирующим раком эндометрия становится актуальной задачей онкогинекологов.

Современные возможности применения ингибиторов контрольных точек были связаны с использованием пембролизумаба — препарата моноклональных антител к PD-1-рецептору лимфоцитов, который уже широко применялся для лечения опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью (high level microsatellite instability, MSI-H) и был утвержден FDA для этой категории больных [8–10]. В результате блокирования взаимодействия рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом активирует противоопухолевый иммунитет. Необходимо подчеркнуть, что препарат оказывает двойное блокирующее действие, блокируя взаимодействие рецептора PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках. В монорежиме группа препаратов — ингибиторов контрольных точек продемонстрировала высокую эффективность в опухолях с MSI-H генома. Обычно микросателлитную нестабильность (MSI) в опухоли оценивают методом полимеразной цепной реакции, а дефицит системы репарации неспаренных оснований — иммуногистохимическим. При этом выделяли до 3 вариантов MSI:

- MSI-H — когда более 2 маркеров, ответственных за репарацию неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system, MMR), нестабильны;
- MSI-L (low level microsatellite instability; низкий уровень MSI) — при нестабильности 1 маркера;

- MSS (microsatellite stable; микросателлитно стабильная опухоль) — когда стабильны все маркеры репарации.

При иммуногистохимическом исследовании в опухоли изучается экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы 1 белка результат расценивается как дефицит MMR. Для клинициста, чтобы рекомендовать пембролизумаб, важно выделить больных с опухолями, имеющими MSI или дефицит MMR.

С учетом того, что у 25 % больных раком эндометрия наблюдается MSI в опухоли [11], применение пембролизумаба было оправданным. В частности, у больных метастатическим раком эндометрия после неэффективной химиотерапии 1-й линии у 37 (79 %) пациенток было отмечено уменьшение размеров опухоли, а у 28 больных длительность ответа составляла более 9 мес при медиане выживаемости без прогрессирования 26 мес [12]. При этом приемлемая токсичность (в основном быстрая утомляемость (26 % случаев) и диарея (24 %)) не снижала качество жизни больных, что выигранно соотносилось с побочными эффектами химиотерапии [12].

Сходные результаты в лечении распространенного/рецидивирующего РТМ продемонстрировал препарат моноклональных антител к PD-1 достарлимаб, показавший эффективность у 50 % больных с MSI-H в опухоли по сравнению с 19,1 % у пациенток с микросателлитно стабильными опухолями (MSS) [13]. Частота объективного ответа для других моноклональных ингибиторов иммунных контрольных точек была похожей (авелумаб — 27 % для пациенток с дефицитом системы репарации ДНК (mismatch repair deficient, dMMR) и 6 % для пациенток без подобных нарушений (proficient repair deficient, pMMR); дурвалумаб — 43 и 3 % соответственно) [14, 15]. Сложнее обстояло дело с прогрессирующими опухолями после химиотерапии. Рецидивные опухоли рака эндометрия или метастазы редко имеют выраженные изменения в MMR — только в 16 % всех случаев [16]. Так, в Ib фазе при прогрессировании рака эндометрия после стандартной терапии у 18 пациенток из 19 не было выявлено MSS и частота объективного ответа составила всего 13 %, а медиана безрецидивной выживаемости — 1,8 мес. Это позволило авторам предположить, что монотерапия пембролизумабом малоэффективна в монорежиме. Как следствие, возникла идея усилить эффекты пембролизумаба химиотерапией или препаратами с антиангиогенной активностью. Яркий пример такого успеха — применение препарата с анти-PD-1-активностью и химиотерапии при раке легкого, что привело к достоверному увеличению продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли [17], а использование пембролизумаба с добавлением

акситиниба (Inlyta) теперь является стандартом лечения рака почки [18]. Комбинация пембролизумаба и мультикиназного ингибитора ленватиниба обеспечивает объективный ответ у многих пациентов с распространенным раком желудка [19].

Таким образом, на основании знаний о молекулярной структуре рецидивирующего или прогрессирующего рака эндометрия, когда почти у 84 % пациенток отмечается отсутствие MSI-H, добавление к пембролизумабу ленватиниба, перорального мультитирозинкиназного ингибитора рецепторов VEGF1–3, FGF1–4, рецептора фактора роста тромбоцитов альфа, RET и KIT, была хорошей, состоятельной идеей. К моменту начала изучения комбинации монотерапия ленватинибом была одобрена для лечения больных йодрезистентным раком щитовидной железы и пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой [20]. Ленватиниб в монорежиме показал многообещающую противоопухолевую активность в I фазе исследования у больных с запущенными солидными опухолями, в том числе у 4 пациенток с раком эндометрия [21]. Во II фазе исследования ленватиниба в монотерапии распространенного, ранее леченного РТМ частота объективного ответа составила 14,3 % с медианой безрецидивной выживаемости 5,4 мес [22]. До клинических исследований комбинация ленватиниба с ингибиторами иммунных точек оценивалась на моделях ксенографтных мышей. В этих исследованиях комбинированная терапия обладала большей противоопухолевой активностью по сравнению с терапией этими препаратами в монорежиме [23]. Последующее, хорошо спланированное исследование KEYNOTE-146/исследование 111 (фаза Ib/II) оценивало комбинацию ленватиниба с пембролизумабом при распространенных опухолевых процессах (немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточная карцинома, РТМ, плоскоклеточный рак головы и шеи, меланома). Пациенты получали 20 мг ленватиниба перорально ежедневно и 200 мг пембролизумаба внутривенно 1 раз в 3 нед (максимально 35 введений). Из 108 включенных в исследование больных РТМ на 1 июля 2018 г. в группе 53 больных вне зависимости от результатов гистологического исследования, PD-L1-статуса и статуса MSI опухоли на 24-й неделе была оценена частота объективного ответа на комбинированную терапию ленватинибом и пембролизумабом, которая составила 39,6 %. Из 102 пациенток, у которых исследователи оценили опухоль по критериям iRECIST, сумма диаметров оцениваемых очагов уменьшилась по сравнению с исходным показателем у 86 (84,3 %) пациенток, у 31 (30,4 %) пациентки отмечено уменьшение на 50 % и более, а у 13 (12,7 %) больных опухоль уменьшилась более чем на 75 %. Этот результат был оценен вне зависимости от статуса PD-L1 и MSI опухоли. В целом, по гистологическому типу наиболее часто встречалась эндометриоидная аденокарцинома (50,9 %), реже – серозная (32,4 %), 49,1 % составили PD-L1-положительные опухоли,

а опухоли с MSI-H составляли 10,2 %. Средний период наблюдения составил 18,7 мес, а средняя продолжительность лечения – 8,5 мес [24, 25]. Это исследование было проведено в соответствии с руководящими принципами клинической практики, определенными международными советами, и принципами Хельсинкской декларации, также протокол был одобрен наблюдательными советами клиник или комитетами по этике в каждом участвующем центре.

Клинический пример

Пациентка 65 лет (статус по шкале ECOG 0–1 балл; число родов – 1; менопауза более 15 лет) с индексом массы тела 29,8 кг/м² обратилась в ФНКЦ ФМБА России в июле 2018 г. с жалобой на дисфункциональное маточное кровотечение в течение 2 мес. При гинекологическом осмотре: матка небольших размеров, параметрии свободные, в области левых придатков матки – подвижное образование до 6 см. Уровень СА-125 – 65 МЕ/мл. На I-м этапе выполнена гистероскопия с биопсией опухоли. Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома эндометрия (рецепторы эстрогенов – 7 баллов, рецепторы прогестерона – 4 балла, уровень Ki-67 – 65 %, р53 – отрицательное окрашивание). При дополнительном обследовании данных, указывающих на наличие отдаленных метастазов, не получено. Гастроскопия/колоноскопия: без существенной патологии. Через 14 дней после отдельного диагностического выскабливания матки выполнена лапаротомия: расширенная экстирпация матки с придатками. Послеоперационное гистологическое исследование: опухоль эндометрия, расположенная в области левого трубного угла, имеет размеры 23 × 17 мм с инвазией в миометрий более 1/2, в левом яичнике 2 ретенционные кисты 27 × 32 мм и участок однотипной опухоли 5 × 7 мм, правый яичник 18 × 21 мм, без патологических изменений. В 28 исследованных лимфатических узлах таза метастатического поражения не выявлено. Таким образом, у пациентки стадия болезни рТ3аN0M0 (группа прогноза по AJCC–IIIA [26]). Пациентке предложена адъювантная терапия, но в связи со сменой места жительства от дальнейшего лечения больная отказалась. В ноябре 2019 г. при контрольном обследовании у пациентки выявлены метастазы в печени. При биопсии новообразований печени диагностирована аденокарцинома эндометриоидного типа, по данным иммуногистохимического исследования MSS не выявлено. В период с ноября 2019 г. по январь 2020 г. пациентка получила 3 курса химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин/бевацизумаб) в клинике «Хадасса», после которых зафиксирована стабилизация метастатических изменений в печени. Однако в связи с развившейся периферической полинейропатией пациентка от дальнейшего лечения отказалась, было проведено обследование через 10 нед (март 2020 г.). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: отрицательная динамика по размерам

метастазов в печени в сравнении с предыдущим исследованием от января 2020 г. (увеличение на 5–7 мм 2 очагов). Пациентке рекомендована комбинация препаратов: пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед + ленватиниб 20 мг/сут. Перед началом лечения пациентка дополнительно обследована: клинические и биохимические показатели крови в пределах нормальных значений. Уровень СА-125 – 56 МЕ/мл. С учетом сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II степени тяжести, гипертоническая болезнь II степени тяжести, II стадии, риск 3) проведена корректирующая терапия. Лечение проводилось с марта по июль 2020 г. (4 курса). Контрольное обследование (компьютерная томография с контрастным усилением) выполнено в июле 2020 г. в ФНКЦ ФМБА России – отмечена регрессия очагов в печени более чем на 50 %, что позволило предложить пациентке продолжить терапию (рис. 1, 2). Из нежелательных явлений в 1-й месяц приема ленватиниба пациентка отмечала стойкую артериальную гипертензию – систолическое давление выше 170 мм рт. ст. (III степень выраженности нежелательного явления по СТСАЕ 5.0), что потребовало отмены препарата на 5 дней, подбора ангиотензивной терапии. В качестве 1-й линии применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), их прием способствовал нормализации артериального давления, что позволило возобновить прием ленватиниба в дозе 14 мг/сут. Однако пациентку стал беспокоить усиливающийся сухой кашель, что заставило отменить лизиноприл и заменить гипотензивную терапию на блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан 80 мг 2 раза в сутки), при этом артериальное давление также неоднократно повышалось до 150 мм рт. ст., что заставило понизить дозу ленватиниба до 10 мг/сут. В августе 2020 г. пациентка стала жаловаться на большее чувство усталости, сонливость, эмоциональную лабильность, т. е. появились признаки гипотиреоза (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) –

4,7 мМЕ/л, уровень трийодтиронина общего – 1,9 пмоль/л; исходный уровень ТТГ – 1,9 мМЕ/л, а трийодтиронина общего – 3,1 пмоль/л). При добавлении гормонозаместительной терапии (левотироксин 75 мг/сут) самочувствие больной улучшилось, через 2 нед уровень ТТГ вернулся к норме, составив 1,6 мМЕ/л. Дальнейшее лечение побочными эффектами не сопровождалось. Всего пациентка получила 6 курсов пембролизумаба 200 мг + ленватиниб 10 мг/сут. По данным магнитно-резонансной томографии (октябрь 2020 г.) метастазы в печени практически не визуализируются и не накапливают контрастный препарат (рис. 3). Уровень СА-125 – 8 МЕ/мл. С учетом положительного эффекта и хорошей переносимости решено провести дополнительно еще 2 курса терапии.

Таким образом, учитывая плохую переносимость химиотерапии, пациентка после прогрессирования заболевания получала пембролизумаб внутривенно по 200 мг каждые 3 нед в комбинации с ленватинибом 10 мг/сут с выраженным положительным эффектом, при этом опухоль не имела критериев MSI-H.

Интересно, что комбинация ленватиниба 16 мг/сут была также эффективна при платинорезистентном раке яичников с еженедельным приемом паклитаксела 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла [27]. Отмечены неожиданно длительные эффекты и приемлемая токсичность. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 7,1 мес, а медиана общей выживаемости не была достигнута. Преимущество ленватиниба перед уже изученными ингибиторами рецепторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), широко вошедших в клиническую практику лечения опухолей женской репродуктивной системы, в том, что препарат является ингибитором тирозинкиназы и снижает активность многих рецепторов: а) рецепторов VEGF: VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4); б) рецепторов фактора роста

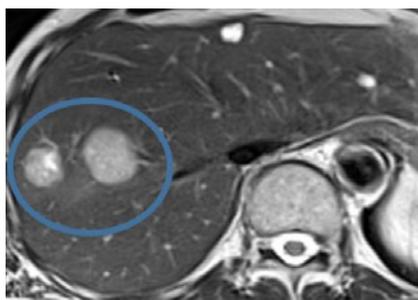


Рис. 1. Исходные метастазы в печени по данным магнитно-резонансной томографии, выделенные по критериям iRECIST для сравнения в динамике

Fig. 1. Initial liver metastases according to magnetic resonance imaging, selected using the iRECIST criteria for comparison in dynamics

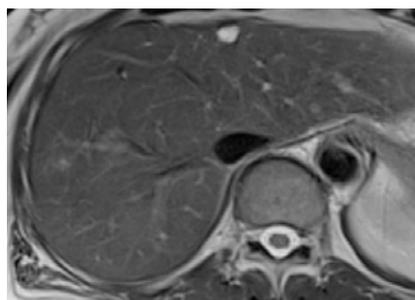


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография после 4 курсов терапии комбинацией пембролизумаба 200 мг + ленватиниб 10–20 мг/сут: уменьшение размеров контрольных очагов более чем на 50 %

Fig. 2. Magnetic resonance images after 4 courses of therapy with a combination of pembrolizumab 200 mg + lenvatinib 10–20 mg/day: more than 50 % reduction in the size of control foci

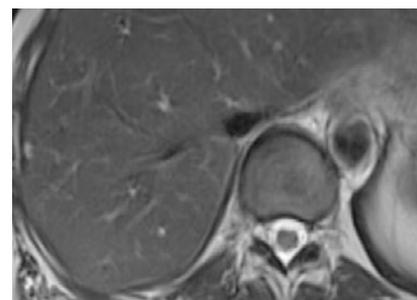


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография после 6 курсов лечения комбинацией пембролизумаба 200 мг + ленватиниб 10–20 мг/сут: исчезновение контрольных очагов

Fig. 3. Magnetic resonance images after 6 courses of therapy with a combination of pembrolizumab 200 mg + lenvatinib 10–20 mg/day: disappearance of control foci

фибробластов (fibroblast growth factor, FGF): FGFR1, 2, 3 и 4; в) рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFR-альфа), KIT и RET. Все эти факторы участвуют в неоангиогенезе, способствуют росту опухоли и прогрессированию рака. В организме ленватиниб метаболизируется ферментами CYP3A и альдегидоксидазой [23]. В сочетании с ингибиторами контрольных точек (PD-1 mAb) противоопухолевый эффект 2 препаратов усиливается [28].

В клинических исследованиях нежелательные явления встречались у 66,9 % пациенток, но токсичность контролировалась поддерживающими препаратами, снижением дозы, прерыванием или прекращением лечения в соответствии с заранее определенными руководящими принципами. В целом ленватиниб прекратили принимать из-за нежелательных явлений 15,3 % пациенток, пембролизумаб – 12,1 %, оба препарата – 8,9 %. Уменьшение доз ленватиниба и/или пембролизумаба из-за нежелательных явлений потребовалось в 70,2 % случаев, уменьшение дозы ленватиниба – в 62,9 %. Наиболее часто отмечались повышение артериального давления – в 61,1 % случаев, диарея – в 52,8 %, быстрая утомляемость – в 51,9 %, снижение аппетита – в 47,2 %, гипотиреоз – в 44,4 %

случаев [25]. Гипертензия II степени тяжести (артериальное давление 140–159 мм рт. ст.) наблюдалась у 22 % больных и требовала коррекции гипотензивными препаратами, гипертензия III степени тяжести (систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст.) – у 36 % пациенток и требовала снижения дозы ленватиниба до 14 мг/сут или до 10 мг/сут с коррекцией доз гипотензивных препаратов.

Анализ всех побочных реакций показал, что перед назначением схемы ленватиниб + пембролизумаб пациентка должна быть хорошо функционально обследована, подобраны дозы гипотензивных и сердечно-сосудистых препаратов. В случае возникновения нежелательных эффектов дозы могут корректироваться в соответствии с принятыми рекомендациями, указанными в таблице.

Накопленный опыт показал убедительную эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациенток с метастатическим и прогрессирующим раком эндометрия комбинации пембролизумаб + ленватиниб, которая получила ускоренное одобрение для лечения пациентов вне зависимости от статуса опухоли по маркерам MSI, dMMR, PD-L1.

Коррекция терапии при ведении пациентов с нежелательными эффектами

Treatment adjustment in the management of patients with adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Мониторинг и лечение Monitoring and treatment	Степень тяжести Grade	Изменение дозы Dose adjustment
Артериальная гипертензия Hypertension	Контроль АД до начала терапии ленватинибом, проведение оценки рисков сердечно-сосудистых осложнений BP monitoring before lenvatinib therapy; assessment of cardiovascular risks	I	Если систолическое АД 120–139 мм рт. ст. или диастолическое АД 80–89 мм рт. ст. Если не существует непосредственного риска развития гипертонического криза или нет факторов риска развития тяжелых осложнений неконтролируемой артериальной гипертензии – продолжение ленватиниба в той же дозе; если существует непосредственный риск развития гипертонического криза или есть факторы риска развития тяжелых осложнений артериальной гипертензии – временная отмена ленватиниба Systolic BP 120–139 mmHg or diastolic BP 80–89 mmHg. If the patient has no immediate risk of hypertensive crisis or no risk factors for uncontrolled hypertension, continue lenvatinib at the same dose. If the patient has an immediate risk of hypertensive crisis or risk factors for severe hypertension, interrupt treatment with lenvatinib
	Во время терапии ленватинибом: мониторинг АД после 1 нед, затем каждые 2 нед в течение первых 2 мес и затем не реже 1 раза в месяц на всем протяжении терапии During lenvatinib therapy: BP monitoring after 1 week, then every 2 weeks for the first 2 months and then at least once a month during therapy	II	Если систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст. (эпизоды повторяются или сохраняются ≥24 ч), показано медицинское вмешательство; если отмечается симптоматическое повышение АД более чем на 20 мм рт. ст. (диастолическое) или до уровня >140/90 мм рт. ст., если ранее АД было в пределах нормы, показана монотерапия Systolic BP 140–159 mmHg or diastolic BP 90–99 mmHg recurrent or persistent (≥24 h); medical intervention is indicated; symptomatic increase by >20 mmHg (diastolic) or to >140/90 mmHg if previously within normal limits; monotherapy is indicated

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Нежелательное явление Adverse event	Мониторинг и лечение Monitoring and treatment	Степень тяжести Grade	Изменение дозы Dose adjustment
	–	III	Прерывание терапии при повышении АД III степени (систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.), сохраняющемся несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию; применение комбинированной гипотензивной терапии или интенсификация предыдущей терапии; возобновление терапии в сниженной дозе после того, как будет достигнут контроль гипертензии на уровне, соответствующем степени тяжести менее II (систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст.) Interrupt lenvatinib if systolic BP ≥ 160 mmHg or diastolic BP ≥ 100 mmHg despite optimal antihypertensive therapy; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated; resume lenvatinib at a reduced dose after recovery to grade \leq II hypertension (systolic BP 140–159 mmHg or diastolic BP 90–99 mmHg)
	–	IV	Полная отмена терапии Discontinue therapy
Слабость Fatigue	–	I	Слабость снижается после отдыха. Рекомендовано продолжение леватиниба в той же дозе Fatigue relieved by rest. Continue lenvatinib at the same dose
	–	II	Слабость не снижается после отдыха – ограничение инструментальной повседневной деятельности; при стойкой или непереносимой слабости – отложить прием леватиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием сниженной дозы Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental activities of daily living. In case of persistent or intolerable fatigue, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose
	–	III	Слабость не снижается после отдыха – ограничение самообслуживания в повседневной деятельности; при стойкой или непереносимой слабости – отложить прием леватиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием леватиниба в сниженной дозе Fatigue not relieved by rest, limiting self-care activities of daily living. In case of persistent or intolerable fatigue, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose
Тошнота и рвота Nausea and vomiting	До начала терапии леватинибом: оценка сопутствующих факторов. При высоком эметогенном потенциале возможно начать противорвотную профилактику до начала лечения и продолжать ежедневно, при низком эметогенном потенциале премедикация не требуется Before lenvatinib therapy: assessment of concomitant factors. In case of high emetogenic potential, it is recommended to initiate preventive antiemetic therapy before starting lenvatinib and continue daily; in case of low emetogenic potential, no preventive therapy is indicated	I	Тошнота: потеря аппетита без изменений в пищевых привычках. Рвота: 1–2 эпизода рвоты (с интервалом в 5 мин) за 24 ч. Рекомендовано продолжение приема леватиниба в той же дозе Nausea: loss of appetite without alteration in eating habits. Vomiting: 1–2 episodes (separated by 5 min) in 24 h. Continue lenvatinib at the same dose

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Нежелательное явление Adverse event	Мониторинг и лечение Monitoring and treatment	Степень тяжести Grade	Изменение дозы Dose adjustment
	—	II	Тошнота: снижение перорального приема пищи без значительной потери массы тела, обезвоживания или недоедания. Рвота: 3–5 эпизодов рвоты (с интервалом в 5 мин) за 24 ч. При стойкой или непереносимой тошноте и рвоте — отложить прием лenvатиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием лenvатиниба в сниженной дозе Nausea: oral intake decreased without significant weight loss, dehydration, or malnutrition. Vomiting: 3–5 episodes (separated by 5 min) in 24 h. In case of persistent or intolerable nausea and vomiting, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose
	—	III	Тошнота: нарушение потребления пищи (исходя из расчета калорийности) или жидкости. Показано или зондовое питание, или полное парентеральное питание, или госпитализация. Рвота: ≥6 эпизодов рвоты (с интервалом в 5 мин) за 24 ч. Показано зондовое питание, полное парентеральное питание или госпитализация. Отложить прием лenvатиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием в сниженной дозе Nausea: inadequate oral caloric or fluid intake. Tube feeding, or total parenteral nutrition, or hospitalization indicated. Vomiting: ≥6 episodes (separated by 5 min) in 24 h. Tube feeding, or total parenteral nutrition, or hospitalization indicated. Interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose
Диарея Diarrhea	До начала терапии лenvатинибом: информирование пациентов, ведение пациентом дневника дефекации, профилактические рекомендации по питанию Before lenvatinib therapy: provide guidance to the patient; stool diary; preventive nutrition recommendations	I	Увеличение частоты опорожнения менее чем на 4 раза в день по сравнению с исходным уровнем или легкое увеличение объема экскреции стомы по сравнению с исходным уровнем. Рекомендовано продолжение приема лenvатиниба в той же дозе Increase of less than 4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline. Continue lenvatinib at the same dose
	—	II	Увеличение частоты опорожнения до 4–6 раз в день по сравнению с исходным уровнем или умеренное увеличение объема экскреции стомы по сравнению с исходным уровнем. Рекомендовано при стойкой или непереносимой диарее отложить прием до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием в сниженной дозе Increase of 4–6 stools per day over baseline or moderate increase in ostomy output compared to baseline. In case of persistent or intolerable diarrhea, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose
	—	III	Увеличение частоты опорожнения до 7 и более раз в день по сравнению с исходным уровнем; или показана госпитализация; или сильное увеличение объема экскреции стомы по сравнению с исходным уровнем; или ограничение самообслуживания в повседневной деятельности. При стойкой или непереносимой диарее — отложить прием до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием в сниженной дозе Increase of 7 or more stools per day over baseline; incontinence; hospitalisation is indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care activities of daily living. In case of persistent or intolerable diarrhea, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose
	—	IV	Угрожающие жизни последствия; показано неотложное вмешательство. Рекомендована окончательная отмена приема Life threatening consequences; urgent intervention indicated. Discontinue treatment

Окончание табл. 5
End of table 5

Нежелательное явление Adverse event	Мониторинг и лечение Monitoring and treatment	Степень тяжести Grade	Изменение дозы Dose adjustment
Гипотиреоз Hypothyroidism	До начала терапии: мониторинг функции щитовидной железы. Во время терапии: мониторинг функции щитовидной железы не реже 1 раза в месяц во время лечения. Лечение гипотиреоза в соответствии со стандартной практикой Before lenvatinib therapy: monitoring of thyroid function. During lenvatinib therapy: monitoring of thyroid function at least once a month. Treatment of hypothyroidism in accordance with standard practice	I	Бессимптомный гипотиреоз; только клиническое или диагностическое наблюдение. Вмешательство не показано, рекомендовано продолжение приема леватиниба в той же дозе Asymptomatic hypothyroidism; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated. Continue lenvatinib at the same dose.
	—	II	Симптоматический гипотиреоз; показана или гормонозаместительная терапия, или ограничение инструментальной повседневной деятельности Symptomatic hypothyroidism; thyroid replacement therapy indicated; limiting instrumental activities of daily living
	—	III	Симптоматический гипотиреоз; показана или гормонозаместительная терапия, или ограничение инструментальной повседневной деятельности Symptomatic hypothyroidism; thyroid replacement therapy indicated; limiting instrumental activities of daily living
	—	IV	Угрожающие жизни последствия; показано неотложное вмешательство. Рекомендована окончательная отмена приема Life-threatening consequences; urgent intervention indicated. Discontinue treatment

Примечание. АД — артериальное давление.
Note. BP — blood pressure.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- National Cancer Institute. Cancer stat facts: uterine cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30.
- Khazaei Z., Hasanpour D., Amiri M. et al. The incidence and mortality of endometrial cancer and its association with body mass index and human development index in Asian population. *World Cancer Res J* 2018;5:e1174.
- Cancer Research UK. Uterine Cancer Statistics Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer>.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- 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.
- Lentz S.S., Brady M.F., Major F.J. et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996;14:357–61.
- Keytruda (pembrolizumab) [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck Sharp & Dohme, 2018.
- Arora E., Masab M., Mittar P. et al. Role of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cureus* 2018;10:e2521.
- 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;38:1–10.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. [Erratum: *Nature* 2013;500:242].

12. O'Malley D., Marabelle A., De Jesus-Acosta A. et al. Pembrolizumab in patients with MSI-H advanced endometrial cancer from the KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2019;30 (Suppl 5):V425–6. Abstr. 1044P.
13. Oaknin A., Duska L.R., Sullivan R.J. et al. Preliminary safety, efficacy, and pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization from GARNET, a phase I/II clinical trial of the anti-PD-1 monoclonal antibody, TSR-042, in patients with recurrent or advanced MSI-h and MSS endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(Suppl 1):17. Abstr. 33.
14. Konstantinopoulos P.A., Luo W., Liu J.F. et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2786–94. DOI: 10.1200/JCO.19.01021.
15. Antill Y.C., Kok P.S., Robledo K. et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):5501. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5501.
16. Soumerai T.E., Donoghue M.T., Bandlamudi C. et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:5939–47.
17. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018.
18. Rini B., Plimack E., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
19. Kawazoe A., Shota Fukuoka S., Nakamura Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(8):1004–5.
20. Tahara M., Schlumberger M., Elisei R. et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer* 2017;75:213–21.
21. Hong D.S., Kurzrock R., Wheler J.J. et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4801–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3063.
22. Vergote I., Teneriello M., Powell M.A. et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: Angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2013;31(15 Suppl):5520.
23. Lenvima (lenvatinib) [package insert]. Woodcliff Lake, NJ, Eisai, 2019.
24. Makker V., Taylor M., Aghajanian C. et al. lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627.
25. Marth C., Vulsteke C., Jesus Rubio Pérez M. et al. ENGOT-en9/LEAP-001: A phase III study of first-line pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *O Clin Oncol* 2019; 37(15 Suppl):TPS4152.
26. American Joint Committee on Cancer. Corpus uterine carcinoma and carcinosarcoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edn. N.Y. Springer, 2017. Pp. 669–678.
27. Backes F.J., Wei L., Cohn D.E. et al. Phase I evaluation of lenvatinib and weekly paclitaxel in patients with recurrent endometrial, ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(Suppl 1):23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.057.
28. Kato Y., Bao X., Macgrath S. et al. Lenvatinib mesylate (LEN) enhanced antitumor activity of a PD-1 blockade agent by potentiating Th1 immune response. *Ann Oncol* 2016;27 (Suppl 6):abstr. 2PD.

Вклад авторов

А.М. Беришвили, А.Г. Кедрова, Т.А. Грея: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.I. Berishvili, A.G. Kedrova, T.A. Greyan: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 03.11.2020. **Принята к публикации:** 23.11.2020.

Article submitted: 03.11.2020. **Accepted for publication:** 23.11.2020.