

О П У Х О Л И

# ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

СБОРНИК КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ    СПЕЦВЫПУСК    2024



**РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ  
ПЕМБРОЛИЗУМАБА И ЛЕНВАТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ  
ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ  
БЕЗ ПРИЗНАКОВ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ  
НЕСТАБИЛЬНОСТИ**

**Сборник клинических случаев**

Спецвыпуск

**2024**

## Эксперт

---



### Протасова Анна Эдуардовна

д.м.н., главный врач онкологической клиники «Скандинавия» (ООО «АВА-ПЕТЕР»), профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

## Клинические случаи представили:

---



### Абдулоева Нуринисо Хамдуллоевна

заместитель директора по амбулаторно-поликлинической помощи ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург)



### Волконский Михаил Викторович

заведующий дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва)



### Дергунов Александр Сергеевич

врач-онколог, химиотерапевт, заведующий отделением стационара дневного пребывания ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» (Тверь)



### Железкова Татьяна Андреевна

врач-химиотерапевт дневного стационара Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва)



### Красноруцкая Елена Петровна

врач-химиотерапевт дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва)



### Лебедева Наталья Николаевна

врач-онколог отделения онкогинекологии ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» (Тверь)



### Моисеенко Владимир Михайлович

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор центра ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург)



### Рянжина Радмила Александровна

врач-онколог ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург)



### Туромша Алеся Николаевна

врач-онколог онкологической клиники «Скандинавия» (ООО «АВА-ПЕТЕР») (Санкт-Петербург)



### Шермет Марина Юрьевна

врач-онколог онкологической клиники «Скандинавия» (ООО «АВА-ПЕТЕР») (Санкт-Петербург)

## Содержание

Список сокращений .....	5
<i>А.Э. Протасова</i> ВВЕДЕНИЕ .....	6
<i>А.Э. Протасова, А.Н. Туромша</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1. Пациентка 72 лет. Длительная стабилизация опухолевого процесса (12 мес) с сохранением хорошего качества жизни. ....	8
<i>Р.А. Рянжина, Н.Х. Абдулова, В.М. Моисеенко</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2. Пациентка 76 лет. Длительное лечение (1 год и 7 мес) без развития нежелательных явлений .....	10
<i>А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет, А.Н. Туромша</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3. Пациентка 62 лет. Сохранение эффекта стабилизации опухолевого процесса, несмотря на проявление кожной токсичности и снижение дозы левватиниба .....	12
<i>А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4. Пациентка 63 лет. Эффект полного регресса при минимальном проявлении нежелательных явлений после многократного локального рецидива на фоне лучевой терапии и хирургического лечения .....	14
<i>Н.Н. Лебедева</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 5. Пациентка 68 лет (с канцероматозом брюшины). Длительное лечение (2 года и 4 мес) с хорошей переносимостью .....	16
<i>А.С. Дергунов</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 6. Пациентка 64 лет (с первично-множественным опухолевым процессом (рак молочной железы и рак эндометрия)). Длительная стабилизация опухолевого процесса (18 циклов) с хорошей переносимостью .....	18
<i>М.В. Волконский, Т.А. Железкова, Е.П. Красноуцкая</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 7. Пациентка 60 лет. Три года терапии с достижением полного ответа .....	20

## Список сокращений

ВБП – выживаемость без прогрессирования

в/в – внутривенно

ИГХ – иммуногистохимический

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический узел

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ПХТ – полихимиотерапия

РЭ – рак эндометрия

РФП – радиофармацевтический препарат

УЗИ – ультразвуковое исследование

dMMR – mismatch repair deficiency (дефицит репарации неспаренных оснований)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

MSI – microsatellite instability (микросателлитная нестабильность)

MSI-H – microsatellite instability high (высокий уровень микросателлитной нестабильности)

MSS – microsatellite stability (микросателлитная стабильность)

dMMR – mismatch repair deficiency (дефицит системы репарации неспаренных оснований)

pMMR – mismatch repair proficient (профицит системы репарации неспаренных оснований)

А.Э. Протасова

## Введение

*Дорогие коллеги, представляем вашему вниманию сборник клинических случаев, отражающих опыт применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациенток с диагнозом прогрессирующего рака эндометрия. Сборник подготовлен при поддержке компании «Эйсай».*

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

В России в структуре онкологической заболеваемости женщин РЭ занимает 3-е место (доля РЭ составляет 8 %), уступая раку молочной железы и злокачественным новообразованиям кожи (кроме меланомы). За последние 10 лет отмечен значительный прирост заболеваемости — 24,9 %. Число заболевших в 2020 г. в нашей стране превысило 24 тыс. человек, средний возраст заболевших составил 63,4 года. Независимо от совершенствования методов диагностики и лечения РЭ, показатели смертности с 1980 г. до настоящего времени не снизились [1].

Прогноз РЭ зависит от стадии заболевания и гистологического типа опухоли. Пятилетняя выживаемость больных с I и II стадиями заболевания составляет около 80–90 и 70–80 % соответственно, в то время как при III и IV стадиях показатели выживаемости снижаются до 20–60 % [1].

Длительное время дуалистическая классификация Я.В. Бохмана определяла подход к лекарственной терапии больных РЭ [2].

В настоящее время разработана и внедрена новая классификация РЭ, основанная на молекулярном профиле опухоли, в которой выделяют 4 типа РЭ: 1) *POLE*-ультрамутированный; 2) MSI-гипермутированный — с микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI) высокой степени (microsatellite instability-high, MSI-H); 3) с низким числом копий; 4) с высоким числом копий (серозоподобный). Согласно данной классификации, различаются прогноз заболевания и возможности подходов к лечению. Самым неблагоприятным является серозоподобный рак, несущий мутации *TP53* [3].

Патогномичным клиническим симптомом РЭ является кровотечение в постменопаузе.

Основной метод лечения больных РЭ независимо от стадии заболевания — хирургический. После хирургического этапа лечения показания к проведению адъювантной терапии у больных РЭ определяются в зависимости от рисков рецидива заболевания.

В случаях дальнейшего прогрессирования заболевания рассматриваются все виды лечения РЭ — повторная операция, лучевая терапия (ЛТ) или лекарственное лечение, в том числе гормонотерапия.

Стандартом 1-й линии лекарственной терапии у пациенток с распространенным формами РЭ или при рецидиве заболевания является комбинированная полихимиотерапия (ПХТ) — паклитаксел + карбоплатин.

Гормонотерапия может использоваться в качестве 1-й линии лечения распространенного РЭ при положительном гормональном статусе опухоли, степени дифференцировки 1–2, латентном течении заболевания и отсутствии висцерального криза с достижением выживаемости без прогрессирования (ВБП) не более 3 мес [4].

Дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса ставит вопрос о проведении 2-й линии лечения.

Во 2-й линии терапии большинство цитостатиков демонстрируют частоту ответа от 4 до 13,5 % и медиану ВБП, не превышающую 4,2 мес [5]. Поэтому представляется крайне важной реализация новых возможностей лечения прогрессирующего РЭ, появившихся благодаря геномной классификации.

Определение признаков MSI является предиктивным тестом для назначения монотерапии пембролизумабом, а добавление ленватиниба открывает новые перспективы.

Доля пациентов с РЭ с признаками MSI-H составляет 26 %, остальные 74 % — пациенты с микросателлитно стабильными (microsatellite stability, MSS) опухолями [6].

Во 2-й линии лечения пациентам с MSI-H показана иммунотерапия пембролизумабом.

Больным с MSS-опухолями при прогрессировании после 1-й линии химиотерапии рекомендуется назначать комбинацию пембролизумаба и ленватиниба, если не показаны ЛТ и хирургическое лечение.

В исследовании 111 (одногрупповое исследование Ib/II фазы), включавшем 53 пациентки с рецидивирующим РЭ, продемонстрирована эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба. Объективный ответ был достигнут в 39,6 % случаев, а медиана ВБП составила 7,4 мес [7].

В мультицентровом рандомизированном исследовании III фазы Study 309/KEYNOTE-775 проводилась оценка эффективности терапии комбинацией пембролизумаба и ленватиниба в сравнении со стандартной химиотерапией при лечении рецидивов рака тела матки у женщин, получивших хотя бы 1-ую линию системной химиотерапии, с разными гистотипами РЭ. Пациенток

рандомизировали в группу пембролизумаба и ленватиниба (ленватиниб 20 мг перорально 1 раз в сутки ежедневно, пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед) или в группу химиотерапии по выбору врача (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день либо паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно). Факторами стратификации были: 1) статус MMR – отсутствие/наличие дефицита репарации неспаренных оснований (pMMR/dMMR); 2) регион: R1 (Европа, США, Канада, Австралия, Новая Зеландия и Израиль) по сравнению с R2 (остальной мир); 3) статус по шкале ECOG (0 по сравнению с 1); 4) облучение органов малого таза или его отсутствие в анамнезе.

В исследование были включены 827 пациенток, медиана возраста составила 65 лет. У 16 % пациенток опухоли характеризовались dMMR/MSI-H. По результатам исследования медиана ВВП для общей популяции пациенток (pMMR + dMMR) составила 7,3 мес в группе пембролизумаба и ленватиниба против 3,8 мес в группе стандартной химиотерапии, а медиана общей выживаемости – 18,7 и 11,9 мес соответственно. На фоне применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба относительный риск смерти пациенток снизился на 35 % по сравнению со стандартной терапией. В подгруппе пациенток с pMMR/MSS (т. е. без MSI) медиана ВВП составила 6,7 мес в группе пембролизумаба и ленватиниба против 3,8 мес в группе химиотерапии, а медиана общей выживаемости – 18,0 и 12,2 мес соответственно.

Для группы химиотерапии наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (25,8 %), анемия (14,7 %), астения (3,9 %). Для группы пембролизумаб + ленватиниб наиболее

частыми нежелательными явлениями III–IV степени были артериальная гипертензия (37,9 %), снижение массы тела (10,3 %), диарея (7,6 %) [8].

Результаты исследования Study 309/KEYNOTE-775 стандартизируют подход к лечению пациенток с прогрессированием РЭ после ранее проведенной 1-й линии системной химиотерапии.

Учитывая спектр нежелательных явлений и частоту их встречаемости на фоне применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба, важно уметь редуцировать дозу ленватиниба в зависимости от токсичности для сохранения эффективности терапии. В течение первых 2 циклов терапии необходим еженедельный контроль состояния пациентки. Профиль безопасности комбинированной терапии пембролизумабом и ленватинибом сопоставим с профилем безопасности монотерапии каждым из препаратов, за исключением случаев гипотиреоза, частота которого на фоне комбинированной терапии составила 57,4 % (III–IV степени тяжести – 1,2 %) [9].

Таким образом, комбинация пембролизумаб + ленватиниб показывает высокую противоопухолевую активность и стойкий длительный эффект у пациенток без признаков MSI с прогрессирующим РЭ после или на фоне предыдущего лечения.

В данной публикации мы хотим поделиться опытом использования комбинации пембролизумаба и ленватиниба в терапии больных с прогрессирующим РЭ без признаков MSI в клинической практике и продемонстрировать несколько клинических случаев эффективного лечения.

Описания клинических случаев любезно предоставлены онкологами нашей страны.

*Более подробно о подходах к лечению прогрессирующего РЭ и применении комбинации пембролизумаб + ленватиниб можно прочитать здесь:*



А.Э. Протасова, А.Н. Туромша

## Клинический случай 1

### Пациентка 72 лет. Длительная стабилизация опухолевого процесса (12 мес) с сохранением хорошего качества жизни

#### Пациентка Т., 72 лет

##### Первичный анамнез

Возраст на момент постановки диагноза – 69 лет.

В 2019 г. при плановом осмотре и ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза поставлен диагноз «серозометра». Пациентка направлена в стационар для проведения раздельного диагностического выскабливания. Результат гистологического исследования: аденокарцинома эндометрия. Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости: без вторичных изменений.

**Оперативное вмешательство:** в ноябре 2019 г. выполнены лапаротомия, оптимальная циторедукция: пангистерэктомия, оментэктомия, лимфаденэктомия.

**Гистологическое исследование:** серозная карцинома эндометрия с инвазией в миометрий (около 3 мм), распространением на истмическую часть, метастазы в маточную трубу, брюшину дугласова пространства, сальник.

**Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование:** MSI не выявлена.

**Диагноз:** аденокарцинома эндометрия (p)T2N0M1 (метастазы в маточную трубу, брюшину, большой сальник), G<sub>3</sub>, IV стадия.

##### Первая линия терапии

Декабрь 2019 г. – апрель 2020 г.: 1-я линия ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в 1-й день и карбоплатин АУС6 в/в 1 раз в 21 день, 6 циклов.

Результат КТ от 19.01.2020 представлен на рис. 1.

Апрель 2020 г. – апрель 2021 г. (1 год): динамическое наблюдение.

В апреле 2021 г. пациентка отметила увеличение размеров живота, тянущие боли в нижних отделах живота и в поясничной области. Пациентка обследована, выявлены местный рецидив, асцит.

Апрель 2021 г. – август 2021 г.: по решению консилиума начата реиндукция ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день и карбоплатин АУС5 в/в 1 раз в 21 день с добавлением бевацизумаба. Проведено 6 циклов с апреля по август 2021 г. с эффектом частичного регресса. Результат КТ от 02.07.2021 представлен на рис. 2.



**Рис. 1.** Компьютерная томограмма пациентки Т., 72 лет, от 19.01.2020. КТ-картина инфильтрации подкожной жировой клетчатки и утолщения мягких тканей передней брюшной стенки слева, супра- и инфра-умбиликально, с наличием на этом фоне в толще жировой клетчатки и мягких тканей брюшной стенки образований с пузырьками воздуха и гиподенсным содержимым в структуре (серомы?). Множественные свищевые ходы, открывающиеся на поверхность кожи слева на уровне изменений



**Рис. 2.** Компьютерная томограмма пациентки Т., 72 лет, от 02.07.2021 (на фоне реиндукции химиотерапии «паклитаксел + карбоплатин» с добавлением бевацизумаба). Патологических объемных образований в полости малого таза не выявлено, свободная жидкость и увеличенные лимфатические узлы в зоне сканирования не определяются

Динамическое наблюдение проводилось до декабря 2021 г. (5 мес).

В декабре 2021 г. по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза выявлены

множественные вторичные изменения по брюшине, послеоперационные изменения в полости малого таза.

Выполнена биопсия опухоли малого таза через задний свод влагалища.

**Гистологическое исследование:** метастаз аденокарциномы.

**Иммуногистохимическое исследование:** экспрессия HER2/неу негативная; без признаков MSI-H.

### Вторая линия терапии

Февраль 2022 г.: назначена 2-я линия лекарственного лечения – пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед + ленватиниб по 20 мг/сут внутрь ежедневно.

**Нежелательные явления:** артериальная гипертензия II степени на протяжении первых 3 мес лечения. Редукция доз ленватиниба не проводилась.

Апрель 2022 г.: контрольное обследование через 2 мес терапии – стабилизация опухолевого процесса.

– КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 16.04.2022 (рис. 3).

– МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: в сравнении с данными МРТ от февраля 2022 г. – значительная положительная динамика в виде отсутствия асцита, отсутствия жидкости в полости малого таза, уменьшения выраженности вторичного поражения висцеральной и париетальной брюшины.

– МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: без вторичных изменений.

Терапия продолжена. Проведено суммарно 15 циклов иммунотаргетной терапии (1 год). По данным



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма пациентки Т., 72 лет, от 16.04.2022 (первая оценка эффекта на фоне «пембролизумаб + ленватиниб»). Отмечается уменьшение количества жидкости вдоль диафрагмальной поверхности печени, остальные данные – без существенной динамики

контрольного обследования, сохраняется стабилизация опухолевого процесса. Пациентка отмечает хорошее качество жизни. Оценка общего состояния по шкале ECOG – 0.

### Заключение по клиническому случаю

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба во 2-й линии лечения метастатической формы РЭ с отсутствием признаков MSI у пациентки 72 лет, хорошую переносимость лечения, своевременная коррекция артериального давления позволила избежать редукции дозы ленватиниба.

Р.А. Рянжина, Н.Х. Абдулова, В.М. Моисеенко

## Клинический случай 2

### Пациентка 76 лет. Длительное лечение (1 год и 7 мес) без развития нежелательных явлений

#### Пациентка М., 76 лет

##### Первичный анамнез

На момент постановки диагноза — 70 лет.

На фоне более чем 20-летней менопаузы у пациентки появились кровянистые выделения из половых путей. Проведена гистероскопия с фракционированным кюретажем. По данным гистологического исследования: аденокарцинома эндометрия.

**Оперативное вмешательство:** в июне 2018 г. проведена нервосберегающая экстирпация матки с придатками, верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией, оментэктомией.

**Гистологическое исследование:** эндометриоидная аденокарцинома, G<sub>2</sub>.

Август — сентябрь 2018 г.: в послеоперационном периоде с адьювантной целью проведен курс дистанционной ЛТ послеоперационном периоде с адьювантной целью проведен курс дистанционной ЛТ.

Результат пересмотра гистологических препаратов и выполнения ИГХ-исследования: опухоль представлена эндометриоидной аденокарциномой (G<sub>2</sub>) в сочетании с серозной аденокарциномой; выявлена экспрессия рецепторов к стероидным гормонам: отрицательная реакция на p53, положительная реакция на рецепторы к эстрогенам (70 %), рецепторы к прогестерону (30 %), положительная реакция на PMS2, MLH1, MSH2, MSH6 — без признаков MSI-H.

**Диагноз:** аденокарцинома эндометрия pT1cN0M0, IC стадия; ремиссия заболевания.

Апрель 2020 г. (через 1 год и 7 мес после оперативного лечения): при очередном контрольном обследовании в объеме позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ) в легких выявлены мелкие очаги размерами до 7 мм с невысоким стандартизированным показателем поглощения (SUV). Пациентка проконсультирована онкологическим консилиумом — рекомендовано наблюдение.

Декабрь 2020 г.: повторная ПЭТ-КТ всего тела с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой. По сравнению с ПЭТ/КТ от апреля 2020 г. отмечены появление вторичного лимфатического узла (ЛУ) в правой подключичной области с гиперфиксацией радиофармацевтического препарата (РФП), увеличение размеров и количества очагов в легких: в правой подключичной области — ЛУ размерами

8 × 7 мм, SUV 6,87; в С1 справа — узел 11 × 9 мм (ранее 7 × 6 мм), SUV 8,03 (ранее SUV 1,52); в С8 справа — 9 × 8 мм (ранее 6 × 5 мм), SUV 4,52 (ранее SUV 0,85); остальные — с меньшим накоплением РФП; незначительное нарастание активности РФП в ЛУ корня легких.

Заключение: прогрессирование опухолевого процесса.

#### Первая линия терапии

Январь 2020 г. — июнь 2021 г.: 1-я линия терапии по стандартной схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день и карбоплатин АУС6 в/в 1 раз в 21 день, 6 циклов. Наилучший ответ: стабилизация.

В апреле 2021 г. на фоне ПХТ пациентка перенесла COVID-19, внебольничную двустороннюю полисегментарную пневмонию.

Июль 2021 г. (через 1 мес после завершения 1-й линии химиотерапии), контрольная ПЭТ-КТ: появление новых метастатических очагов в печени и во внутривенных ЛУ.

Июль 2021 г., ПЭТ-КТ (в динамике от 24.12.2021): снижение метаболической активности в подключичном ЛУ справа, разнонаправленная динамика по метаболической активности и размерам очагов в легких. Повышение метаболической активности в ЛУ средостения с появлением новых метастатических очагов в ЛУ (бифуркационных, паратрахеальных, аортопульмональных), нарастание в динамике метаболической активности в области суставных отделов боковых масс крестца с обеих сторон.

#### Вторая линия терапии

Август 2021 г.: 2-я линия терапии, иммунотаргетная комбинация — пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день + ленватиниб 20 мг/сут.

Наилучший эффект: стабилизация.

Переносимость терапии: удовлетворительная.

**Нежелательные явления:** диарея I степени (до 2 раз в сутки), что не требовало редукции дозы ленватиниба.

По данным ПЭТ-КТ от ноября 2021 г. — стабилизация заболевания, ПЭТ-КТ от марта 2022 г. — стабилизация опухолевого процесса с положительной динамикой. Контрольные КТ от июня и октября 2022 г.: стабилизация опухолевого процесса.

Последние результаты обследования – КТ органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза от января 2023 г. В сравнении с представленными данными КТ от октября 2022 г. новых очагов не выявлено.

Заключение: множественные метастатические очаги в легких; единичный очаг в печени – подозрительный на вторичный характер; малый гидроперикард.

В сравнении с представленными КТ-данными от октября 2022 г. продолжается некоторое уменьшение размеров единичного очага в печени, в остальном – без динамики.

Пациентка до настоящего времени продолжает терапию – суммарно 1 год и 7 мес. Самочувствие хорошее, жалоб не предъявляет. По шкале ECOG – 0. В настоящее время нежелательных явлений нет.

#### **Заключение по клиническому случаю**

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба во 2-й линии лечения метастатической формы РЭ у пациентки 76 лет, хорошую переносимость лечения.

А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет, А.Н. Туромша

## Клинический случай 3

### Пациентка 62 лет. Сохранение эффекта стабилизации опухолевого процесса, несмотря на проявление кожной токсичности и снижение дозы левватиниба

#### Пациентка Е., 62 лет

##### Первичный анамнез

Характеристики пациентки: ожирение III степени, рост 164 см, масса тела 130 кг, индекс массы тела 44,9 кг/м<sup>2</sup>. Менопауза с 52 лет. Беременность — 1, закончилась срочными родами.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа с нарушениями периферического кровообращения, диабетическая нефропатия, диабетическая полинейропатия. В 2010 г. — тромбоэмболия легочной артерии, системный тромболизис.

Считает себя больной с 2015 г., когда впервые появились скудные кровянистые выделения из половых путей на фоне 2-летней менопаузы. На момент появление симптомов пациентке исполнилось 54 года. Кровянистые выделения носили периодический характер, к врачам не обращалась.

Через 3 года, в возрасте 57 лет (2018 г.), появились жалобы на более обильные кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота. Обратилась к гинекологу по месту жительства, при УЗИ органов малого таза выявлены признаки гиперплазии эндометрия. Пациентке было рекомендовано раздельное диагностическое выскабливание, однако операция не была выполнена ввиду тромбоэмболии легочной артерии и системного тромболизиса в 2010 г. Пациентке вновь рекомендовано наблюдение гинеколога.

В марте 2021 г. на фоне продолжающихся обильных кровянистых выделений, анемии I степени возросла интенсивность болевого синдрома внизу живота. Пациентка вновь обратилась к гинекологу по месту жительства.

При осмотре в зеркалах на шейке матки обнаружена «плюс-ткань» (разрастание опухолевой ткани?). Выполнена биопсия шейки матки (май 2021 г.).

**Гистологическое исследование:** эндометриоидная аденокарцинома low grade тела матки с плоскоклеточной дифференцировкой.

**Иммуногистохимическое исследование:** выявлена экспрессия p16ink4a, рецепторов к эстрогенам — 100 %, рецепторов к прогестерону — 80 %.

Время, которое потребовалось для диагноза на фоне клинической симптоматики — кровотечение в постменопаузе, — 6 лет!

Июнь 2021 г., хирургическое лечение: лапароскопия, пангистерэктомия с влагалищной манжеткой, тазовая лимфаденэктомия.

Послеоперационное гистологическое исследование: эндометриоидная карцинома тела матки с инвазией на всю толщину стромы, распространением на шейку матки и выходом в параметрий. Участки стенки влагалища инфильтрированы аналогичной опухолью. Метастазы в 4 из 11 тазовых ЛУ слева. ИГХ-исследование не проводилось.

**Установлен диагноз:** злокачественное новообразование тела матки pT3bN1M0, IIIC1 стадия.

##### Первая линия терапии

Август — сентябрь 2021 г.: 3 курса адьювантной ПХТ по стандартной схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день и карбоплатин АУС6 в/в 1 раз в 21 день.

На фоне проводимого лечения в октябре 2021 г. пациентка госпитализирована по поводу острой двусторонней пневмонии. Лечение проводилось более месяца. После выздоровления от продолжения адьювантной химиотерапии по решению консилиума онкологического учреждения было решено отказаться. Пациентке рекомендовано наблюдение.

Февраль 2022 г.: при очередном плановом обследовании по данным КТ обнаружены очаги вторичного характера по брюшине и в подвздошных ЛУ. Выполнена МРТ органов малого таза — выявлены признаки метастатического поражения ЛУ, появление узловых новообразований по брюшине малого таза.

Проведено ИГХ-исследование: положительная реакция на PMS2, MLH1, MSH2, MSH6 — **без признаков MSI-H.**

##### Вторая линия терапии

Проведен повторный онкологический консилиум в федеральном учреждении: в связи с распространенностью опухолевого процесса, отсутствием возможности хирургического или лучевого лечения, коротким безрецидивным периодом рекомендовано начать комбинированную иммунотаргетную терапию: пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день + левватиниб 20 мг ежедневно.



Рис. 4. Проявления кожной токсичности у пациентки Е., 62 лет



Рис. 5. Уменьшение выраженности кожной токсичности у пациентки Е., 62 лет, после редукции дозы левватиниба

Лечение начато в апреле 2022 г. и продолжается по настоящее время.

Июнь 2022 г., первый **контроль эффективности** иммунотаргетной терапии:

- КТ органов брюшной полости и грудной клетки: умеренная внутрибрюшная, тазовая лимфаденопатия – без динамики; инфильтрат на уровне наружных подвздошных сосудов слева стал менее плотным.
- МРТ органов малого таза: состояние после лапароскопии, пангистерэктомии, тазовой лимфаденэктомии. МРТ-данные, указывающие на специфический процесс, изменения секундарного характера не получены.

Терапия продолжена.

**Нежелательные явления** появились на 4-м цикле применения комбинации пембролизумаба и лен-

ватиниба в виде кожной токсичности I степени (рис. 4).

После редукции дозы левватиниба до 14 мг нежелательные явления купированы (рис. 5).

Терапия продолжена. В настоящее время сохраняется эффект стабилизации опухолевого процесса без нежелательных явлений. Доза левватиниба не редуцировалась.

Последнее обследование проведено в августе 2023 г., отмечена стабилизация опухолевого процесса.

### **Заключение по клиническому случаю**

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинации пембролизумаба и левватиниба в лечении метастатической формы РЭ у пациентки 62 лет с серьезной сопутствующей патологией и удовлетворительную переносимость.

А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет

## Клинический случай 4

### Пациентка 63 лет. Эффект полного регресса при минимальном проявлении нежелательных явлений после многократного локального рецидива на фоне лучевой терапии и хирургического лечения

#### Пациентка Э., 63 лет

##### Первичный анамнез

В 1999 г. (в возрасте 39 лет) по поводу острого сальпингоофорита, вскрывшегося тубоовариального абсцесса справа и пиосальпинкса слева, разлитого гнойного перитонита проводились неоднократные операции с дренированием брюшной полости.

Считает себя больной с 2020 г. (возраст на момент появления жалоб — 60 лет), когда впервые появились кровянистые выделения из половых путей на фоне 10-летней менопаузы. Выполнено УЗИ органов малого таза: визуализированы признаки гиперплазии эндометрия на фоне постменопаузы. Направлена на гистероскопию с фракционированным кюретажем. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

**Оперативное вмешательство:** в июле 2020 г. выполнена экстирпация матки с левым яичником, верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией. Правые придатки удалены в 1999 г.

**Гистологическое исследование:** умеренно дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома эндометрия без признаков dMMR/MSI.

**Диагноз:** злокачественное новообразование эндометрия T2NxM0.

В послеоперационном периоде (с августа по сентябрь 2020 г.) проведена адьювантная лучевая терапия (брахитерапия). Рекомендовано наблюдение.

Пациентка находилась под наблюдением по месту жительства: 1 раз в 3 мес выполнялись контрольные УЗИ органов малого таза и брюшной полости, цитологическое исследование купола влагалища.

В 2021 г. у пациентки появились жалобы на сукровичные выделения из половых путей на фоне физической нагрузки.

При контрольном МРТ-исследовании органов малого таза обнаружен рецидив в области культы влагалища. Случай пациентки обсужден на онкологическом консилиуме — предложено удаление рецидива в области купола влагалища.

В октябре 2021 г. проведено удаление рецидива опухоли влагалища влагалищным доступом. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Гистологическое исследование рецидива опухоли подтвердило эндометриоидную аденокарциному эндометрия низкой степени злокачественности без признаков dMMR/MSI-H, PDL-1 — 15 %.

##### Первая линия терапии

Пациентке начата 1-я линия ПХТ по стандартной схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день и карбоплатин AUC5 в/в 1 раз в 21 день. Проведено 6 циклов с ноября 2021 г. по март 2022 г.

По данным контрольного обследования (КТ органов грудной клетки и брюшной полости) после завершения 1-й линии ПХТ в апреле 2022 г. убедительных признаков метастатического процесса не выявлено. Результаты МРТ органов малого таза продемонстрировали ремиссию заболевания. В дальнейшем пациентка регулярно наблюдалась.

Июнь 2022 г., контрольное обследование: прогрессирование опухолевого процесса в виде инфильтрата в малом тазу вторичного характера (рис. 6).



Рис. 6. Магнитно-резонансная томограмма пациентки Э., 63 лет, от июня 2022 г. Прогрессирование опухолевого процесса: инфильтрат в малом тазу вторичного характера

### Вторая линия терапии

Июль 2022 г.: по решению онкологического консилиума с учетом гистологического типа опухоли, отсутствия признаков dMMR/MSI в опухоли рекомендовано проведение 2-й линии терапии по схеме пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день + ленватиниб 20 мг/сут внутрь ежедневно.

Сентябрь 2022 г. (2 мес имунотаргетной терапии), **контрольное обследование:**

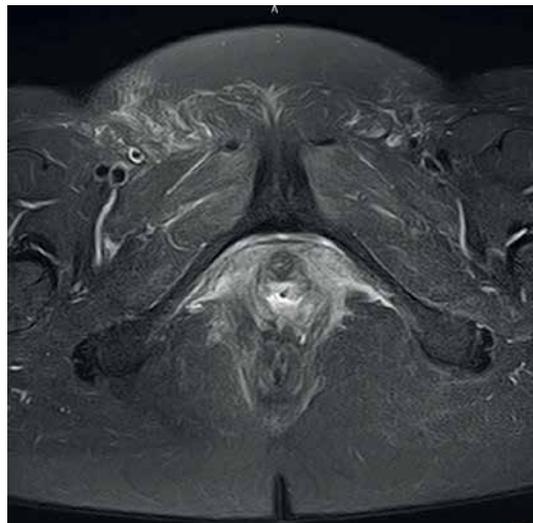
- КТ органов брюшной полости и органов грудной клетки: без признаков вторичных изменений.
- МРТ органов малого таза: без динамики размеров, инфильтрация стенки культи влагалища в сравнении с данными МРТ-исследования от 20.06.2022 (представлен CD). Постлучевой отек стенки ампулы прямой кишки.

Ноябрь 2022 г., МРТ органов малого таза: уменьшение инфильтрата стенки влагалища (рис. 7).

Последнее контрольное обследование выполнено в сентябре 2023 г. – признаков опухолевого процесса не выявлено. Пациентка переносит лечение удовлетворительно. Имунотаргетное лечение проводится без редукции дозы.

**Нежелательное явление** на фоне терапии: астения I степени – клинически незначимая и не требующая редукции дозы ленватиниба.

Проведено 17 циклов имунотаргетной терапии, лечение продолжается.



**Рис. 7.** Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза пациентки Э., 63 лет, от ноября 2022 г.: уменьшение инфильтрата стенки влагалища

### Заключение по клиническому случаю

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении метастатической формы РЭ во 2-й линии терапии у пациентки 63 лет.

Н.Н. Лебедева

## Клинический случай 5

### Пациентка 68 лет (с канцероматозом брюшины). Длительное лечение (2 года и 4 мес) с хорошей переносимостью

#### Пациентка К., 68 лет

##### Первичный анамнез

Считает себя больной с июля 2014 г. (59 лет), когда впервые появились кровянистые выделения из половых путей на фоне 8-летней менопаузы. По данным УЗИ органов малого таза выявлены признаки гиперплазии эндометрия. Данные гистологического исследования материала раздельного диагностического выскабливания: умеренно дифференцированная аденокарцинома эндометрия с участками светлоклеточного строения.

Сопутствующая патология: субклинический гипотиреоз, компенсированный заместительной терапией; гипертоническая болезнь I стадии (подобрана гипотензивная терапия); нарушение толерантности к глюкозе (компенсировано терапией).

**Оперативное вмешательство:** в августе 2014 г. выполнены экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника.

**Гистологическое исследование** послеоперационного материала: умеренно дифференцированная аденокарцинома эндометрия, инфильтрация миометрия — более половины толщины.

**Иммуногистохимическое исследование:** экспрессия рецепторов к прогестерону — 40 %, отсутствие экспрессии рецепторов к эстрогенам.

Установлен послеоперационный **диагноз:** злокачественное новообразование эндометрия, умеренно дифференцированная аденокарцинома со светлоклеточным компонентом, T1vNxMo, IB стадия.

В послеоперационном периоде проведена адьювантная сочетанная ЛТ.

После завершения лечения пациентка регулярно наблюдалась. Жалоб не предъявляла.

В 2018 г. (через 4 года после завершения первичного лечения) появились периодические боли в поясничной и правой паховой областях. Пациентка дообследована, выявлены метастазы в подвздошные и паховые ЛУ. В июле 2018 г. проведена пункция пахового ЛУ справа и получен результат — клетки аденокарциномы.

##### Первая линия терапии

В связи с прогрессированием опухолевого процесса начата 1-я линия ПХТ по стандартной схеме:

паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день и карбоплатин AUC5 в/в 1 раз в 21 день. Проведены 6 циклов с июля по ноябрь 2018 г., отмечен частичный ответ. После завершения терапии пациентке рекомендовано регулярное обследование.

В сентябре 2020 г. (через 2 года после завершения 1-й линии терапии) появились общая слабость, утомляемость, боли в правой паховой области, иррадиирующие в правую нижнюю конечность.

Октябрь 2020 г: ПЭТ-КТ всего тела. Выявлена активная опухолевая ткань в ЛУ: по брюшине вдоль нисходящего отдела ободочной кишки в верхней трети — до 22 × 24 мм, не дифференцируется от стенки кишки; в сальнике у передней брюшной стенки на уровне ворот правой почки и ниже — до 5 мм; в мышцах передней брюшной стенки от пупочного кольца — 18 × 9 мм; по брюшине с вероятным вращением в стенку восходящего отдела ободочной кишки в правой подвздошной области — 15 × 16 мм; по капсуле печени (канцероматоз брюшины).

В ноябре 2020 г. проведено ИГХ-исследование послеоперационного материала 2014 г. Молекулярно-генетический тест: MSI не выявлена, статус опухоли — MSS.

##### Вторая линия терапии

По решению онкологического консилиума рекомендована иммунотаргетная терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день и ленватиниб 20 мг 1 раз в сутки ежедневно — до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Декабрь 2020 г.: после проведенного неполного 1-го цикла терапии пациентка переболела коронавирусной пневмонией.

В январе 2021 г.: КТ-картина перенесенной двусторонней полисегментарной пневмонии, по визуальным данным, вероятно, вирусной этиологии; формирование фиброзных изменений.

В апреле 2021 г. при контрольной ПЭТ-КТ по сравнению с данными от октября 2020 г. отмечается уменьшение размеров и метаболической активности ЛУ по брюшине слева (вдоль нисходящего отдела ободочной кишки); другие, указанные ранее ЛУ, не определяются.

Эффект лечения оценен как частичный ответ. Терапия продолжена.

**Контрольное обследование** в августе 2021 г., ПЭТ-КТ (сравнение с данными от апреля 2021 г.): опухолевый узел по брюшине слева с низкой метаболической активностью РФП – без существенной динамики; в других исследованных отделах опухолевая ткань с гиперметаболической активностью РФП не выявлена.

На фоне продолжающейся до сегодняшнего дня терапии (проводится 28-й цикл) оценивается эффективность лечения по данным ПЭТ-КТ. Исследования выполнены в декабре 2021 г., апреле 2022 г., октябре 2022 г. и феврале 2023 г. По данным последнего ПЭТ-КТ-исследования: единичный метастатический узел по брюшине слева размерами 11 × 9 мм (ранее 13 × 11 мм) с уменьшением метаболической активности; в малом тазу – без рецидива.

**Нежелательные явления:** в мае 2022 г. наблюдался эпизод повышения артериального давления до 155/90 мм рт. ст. Пациентка консультирована

кардиологом – скорректирована гипотензивная терапия, лечение продолжено. Также в мае 2022 г. у пациентки появились боли в животе, в суставах, нарастающая слабость.

Рекомендована редукция дозы ленватиниба до 14 мг/сут. Лечение пембролизумабом рекомендовано продолжить.

В июле 2022 г. нежелательные явления купированы. Доза ленватиниба увеличена до 20 мг/сут.

Терапия продолжена, пациентка переносит лечение удовлетворительно. Общая длительность лечения составила 2 года и 4 мес.

### **Заключение по клиническому случаю**

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость комбинации пембролизумаба с ленватинибом в лечении метастатической формы РЭ во 2-й линии терапии у пациентки 68 лет с длительностью лечения 2 года и 4 мес.

А.С. Дергунов

## Клинический случай 6

### Пациентка 64 лет (с первично-множественным опухолевым процессом (рак молочной железы и рак эндометрия)). Длительная стабилизация опухолевого процесса (18 циклов) с хорошей переносимостью

#### Пациентка К., 64 лет

##### Первичный анамнез

У пациентки диагностирован инфильтрирующий протоковый рак правой молочной железы T1N1M0, 2A стадия. Комбинированное лечение в 2023 г. по поводу инфильтрирующего протокового рака правой молочной железы T1N1M0, ПА стадии: радикальная мастэктомия, адъювантная ПХТ, адъювантная дистанционная лучевая терапия (46 Гр). Данных о молекулярном подтипе рака молочной железы нет. Пациентка наблюдалась у онколога. Без признаков рецидива, прогрессирования заболевания.

**Сопутствующие заболевания:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ремиссия; узловой зоб (тиреоидэктомия, левотироксин 75 мкг/сут).

На момент постановки диагноза РЭ в 2018 г. — 59 лет.

Считает себя больной с 2017 г., когда по данным УЗИ органов малого таза был выявлен полип эндометрия. От раздельного диагностического выскабливания пациентка отказалась.

В 2018 г. с жалобами на кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы обратилась к гинекологу по месту жительства.

В ноябре 2018 г. выполнено раздельное диагностическое выскабливание: умеренно дифференцированная аденокарцинома, возможно серозного типа; в шейке матки — клетки серозной аденокарциномы.

**Оперативное вмешательство,** декабрь 2018 г.: экстирпация матки с придатками, подвздошно-обтураторная лимфаденэктомия, резекция большого сальника.

**Гистологическое исследование** послеоперационного материала: умеренно дифференцированная аденокарцинома эндометрия с инфильтрацией миометрия — более 1/2; эпителий шейки матки обычного строения; яичники, трубы, ЛУ — без роста опухоли.

**Диагноз:** злокачественное новообразование эндометрия T1bN0M0, стадия IV, умеренно дифференцированная аденокарцинома — 8140/3.

Послеоперационный период осложнился формированием лимфокист в подвздошных областях с обеих сторон.

С февраля по март 2019 г. проведена адъювантная послеоперационная дистанционная ЛТ (44 Гр). Рекомендовано наблюдение.

В октябре 2019 г. (через 7 мес после завершения первичного лечения) отметила появление дискомфорта в брюшной полости после еды. В декабре 2019 г. появились боли в животе. Обследовалась у гастроэнтеролога по месту жительства, выполнены колоноскопия и фиброгастроудаденоскопия — патологии не выявлено.

В марте 2020 г. пациентка отметила появление болей в животе. Обратилась к онкологу. По данным КТ: спаечный процесс в малом тазу с вовлечением тонкой кишки, слева по краю внутренней запирательной мышцы ограниченное скопление жидкости (лимфоцеле?), реактивные воспалительные изменения.

В апреле 2020 г. в связи с клинической картиной кишечной непроходимости по экстренным показаниям пациентка госпитализирована в хирургический стационар, проведена срединная лапаротомия: в брюшной полости умеренное количество серозной жидкости; тонкий кишечник дилатирован до илеоцекального угла; в малом тазу справа — плотная вколоченная опухоль около 4 см, прорастающая в подвздошную кишку; брюшина малого таза инфильтрирована множественными просовидными высыпаниями; определяются опухолевые узлы в брыжейке толстой кишки, участках большого сальника, передней брюшной стенке (биопсия); наложен обходной илеотрансверзоанастомоз.

**Гистологическое исследование:** умеренно дифференцированная аденокарцинома.

**Иммуногистохимическое исследование:** выявлена экспрессия рецепторов к прогестерону — 25 %, рецепторов к эстрогенам — 70 %. Опухоль имеет сходный иммунофенотип с установленным РЭ.

Июнь 2020 г., ПЭТ-КТ: инфильтрация клетчатки в правых отделах таза вторичного характера.

#### Первая линия терапии

Июль 2020 г.: по решению онкологического консилиума в июле 2020 г. назначена 1-я линия ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC6 1 раз в 21 день.

Через 3 цикла терапии выполнена оценка эффекта лечения по результатам ПЭТ-КТ от сентября 2020 г.: данных, указывающих на наличие метаболически активной ткани не получено.

Контрольное ПЭТ-КТ-исследование в январе 2021 г.: достоверных данных о наличии рецидива, местных или отдаленных метаболически активных метастазов не получено. Эффект 1-й линии терапии расценен как полный ответ.

В январе 2021 г. ПЭТ-КТ всего тела: достоверных данных о наличии рецидива, местных или отдаленных метаболически активных метастазов не получено.

В августе 2021 г. (через 7 мес после завершения 1-й линии лечения) пациентку стали беспокоить слабость и утомляемость. Выполнена ПЭТ-КТ: получены данные о наличии опухолевой ткани с гиперметаболической активностью по тазовой брюшине справа и в забрюшинных ЛУ (парааортальных, паракавальных, повздошных); отрицательная динамика.

Дополнительное ИГХ-исследование послеоперационных блоков проведено в октябре 2021 г.: признаков MSI не выявлено, статус опухоли — MSS.

### **Вторая линия терапии**

В ноябре 2021 г. назначена 2-й линия терапии: пембролизумаб 200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день + лenvатиниб 20 мг ежедневно внутрь.

Первая **оценка эффективности терапии** выполнена в январе 2022 г. методом ПЭТ-КТ: в сравнении с данными ПЭТ-КТ от августа 2021 г. отмечены уменьшение размеров и снижение уровня метаболической актив-

ности в уплотнениях малого таза, ЛУ малого таза и забрюшинных ЛУ с уменьшением размеров и метаболической активности, левый парастеральный узел без существенной динамики; новых опухолевых очагов не выявлено. Терапия продолжена.

После проведенных 8 циклов иммунотаргетной терапии при контрольном исследовании в июне 2022 г. описана разнонаправленная динамика без новых метастатических очагов.

Терапия продолжена.

После 14 циклов лечения по данным **контрольного ПЭТ-КТ-исследования** в ноябре 2022 г. зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса (сохраняются ранее выявленные немногочисленные уплотнения по тазовой брюшине с некоторым повышением метаболизма РФП; забрюшинные и общие подвздошные ЛУ, а также подключичный слева ЛУ без существенной динамики).

В настоящее время пациентка продолжает лечение (проведено 18 циклов терапии), отмечает хорошее самочувствие. Нежелательных явлений на фоне терапии зарегистрировано не было, редукция доз препаратов не проводилась. Пациентка наблюдается у эндокринолога и кардиолога по месту жительства.

### **Заключение по клиническому случаю**

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость комбинации пембролизумаба с лenvатинибом в лечении метастатической формы РЭ во 2-й линии терапии у пациентки с установленным первично-множественным метакронным злокачественным новообразованием.

М.В. Волконский, Т.А. Железкова, Е.П. Красноруцкая

## Клинический случай 7

### Пациентка 60 лет. Три года терапии с достижением полного ответа

#### Пациентка, 60 лет

##### Первичный анамнез

Возраст на момент постановки диагноза — 60 лет. Характеристики пациентки: рост 157 см, масса тела 73 кг. Данных о семейном анамнезе нет.

Сопутствующие заболевания: эссенциальная артериальная гипертензия (стабилизированное артериальное давление на фоне приема эналаприла, бисопролола); первичный гипотиреоз, субкомпенсированный приемом левотироксина.

В октябре 2013 г. обратилась к гинекологу с жалобами на боли и кровянистые выделения в постменопаузе.

**Диагноз:** рак тела матки pT1bN0M0, стадия Ib; II клиническая группа, статус по шкале ECOG — 1.

**Оперативное лечение:** экстирпация матки с придатками (октябрь 2013 г.).

**Гистологическое исследование:** высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома с прорастанием менее половины толщины миометрия без распространения на шейку матки.

Июль 2020 г., УЗИ органов брюшной полости: увеличенные забрюшинные ЛУ.

Сентябрь 2020 г., КТ органов брюшной полости и малого таза (плановое обследование): признаки рецидива заболевания в брыжейке тонкой кишки — опухолевый конгломерат размерами 6 × 9 см, множественные узловые образования размерами от 0,5 до 2 см; парааортальные ЛУ на уровне опухолевого узла — единичные, увеличены до 1,5 см.

Октябрь 2020 г., ПЭТ-КТ: метаболически активные ЛУ брыжейки и забрюшинного пространства (паракавальные, парааортальные на ренальном и интранефральном уровнях) размерами 75 × 50 мм,  $SUV_{max}$  11,54; в левых отделах культы влагиалища очаг гиперфиксации  $SUV_{max}$  4,79; слева в надключичной области единичные метаболически активные ЛУ размерами 11–12 мм,  $SUV_{max}$  7,71; конгломераты метаболически активных ЛУ средостения — паратрахеальные справа, бифуркационные 45 × 25 мм,  $SUV_{max}$  10,51 (контрольный — бифуркационный).

Заключение: метастазы в ЛУ в надключичной области слева, средостении, брыжейке, забрюшинном

пространстве. Очаг гиперфиксации в левых отделах культы влагиалища — вероятно, метастаз.

Октябрь 2020 г., КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: внутригрудная лимфаденопатия, КТ-картина зоны инфильтрации в корне брыжейки (вторичный характер); КТ-картина забрюшинной и внутрибрюшинной лимфаденопатии.

Заключение: прогрессирование заболевания.

Гистологическое исследование метастазов ЛУ не проводилось.

Ноябрь 2020 г., ИГХ-исследование (по блокам от 2013 г.): выявлены pMMR, положительная экспрессия по рецепторам к эстрогенам и прогестерону.

##### Первая линия терапии

Декабрь 2020 г.: начата химиотерапия по схеме паклитаксел 300 мг в/в + карбоплатин 680 мг в/в. Проведено 6 курсов.

**Нежелательные явления:** проявления тромбоцитопении.

Февраль 2021 г., ПЭТ-КТ:

- по сравнению с данными от октября 2020 г. отмечается **положительная динамика** в виде снижения метаболической активности РФП; без значимой динамики размеров ранее выявленных метастазов ЛУ в надключичной области слева, средостении, брыжейке, забрюшинном пространстве; в надключичной области слева единичные метаболически активные ЛУ размерами до 12 мм,  $SUV_{max}$  5,03 (ранее 11–12 мм,  $SUV_{max}$  6,76; ранее 25 × 25 мм,  $SUV_{max}$  10,51);
- конгломераты метаболически активных ЛУ средостения: паратрахеальные справа, бифуркационные до 44 × 25 мм,  $SUV_{max}$  6,76 (ранее 45 × 25 мм,  $SUV_{max}$  10,51), контрольный — бифуркационный;
- сохраняются увеличенные ЛУ брыжейки с формированием конгломератов с гиперфиксацией РФП,  $SUV_{max}$  8,99 (ранее 14,73), размерами 76 × 45 мм (ранее 75 × 50 мм);
- сохраняются увеличенные забрюшинные ЛУ с гиперфиксацией РФП (паравазальные, парааортальные на ренальном и инфраренальном уровнях), контрольный — на уровне сосудистой ножки

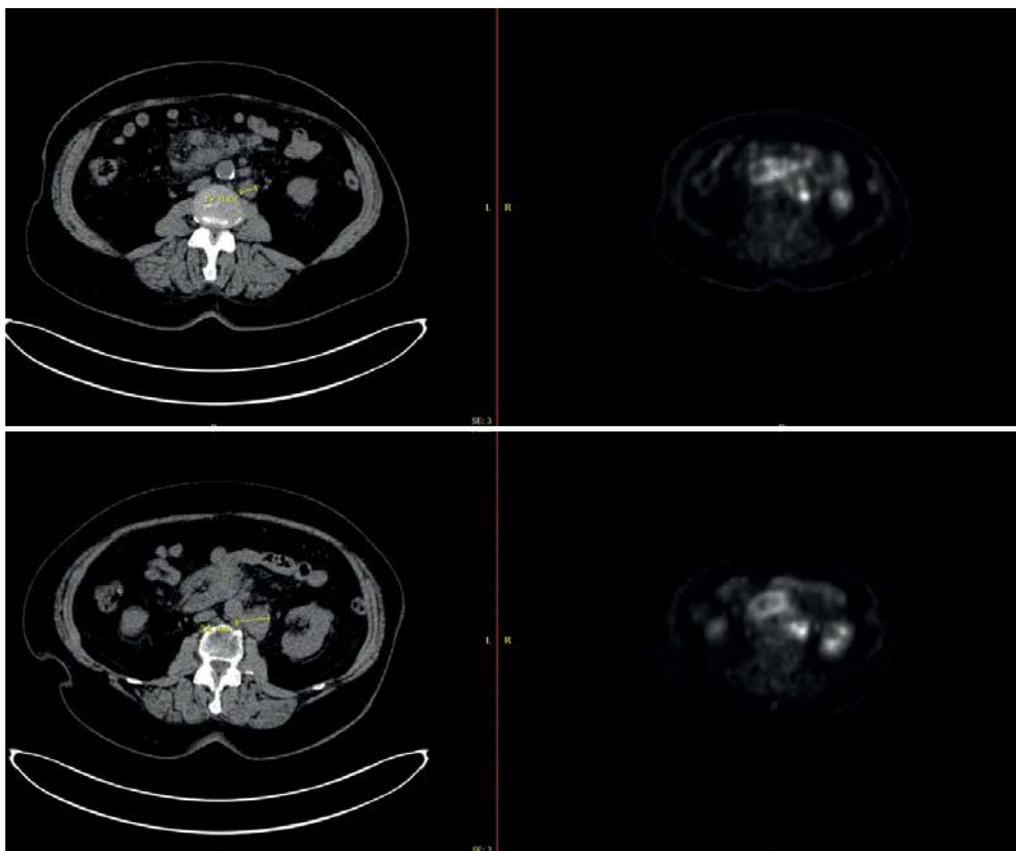


Рис. 8. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, пациентки (60 лет) от апреля 2021 г. (описание см. в тексте)

левой почки, размерами  $34 \times 32$  мм (без динамики),  $SUV_{max}$  10,57 (ранее 19,73).

Апрель 2021 г., ПЭТ-КТ (рис. 8):

- измененные ЛУ надпочечниковой группы – до 8 мм с гиперметаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  5,12 (ранее 4,28);
- измененные медиастинальные ЛУ – до 24 мм с гиперметаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  6,67 (ранее 6,67–7 группы);
- измененные забрюшинные и мезентериальные ЛУ с формированием конгломерата в корне брыжейки размерами до 40 мм с гиперметаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  7,05 (ранее 8,99);
- в области хирургического вмешательства, в культе влагалища с обеих сторон – уплотнения с повышенным метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  3,82 (ранее 3,10 справа).

### Вторая линия терапии

С апреля 2021 г. по решению онкологического консилиума начата терапия по схеме пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день + ленватиниб 20 мг/сут с оценкой результатов каждые 3 мес (по настоящее время).

**Нежелательные явления:** выраженные явления астении; жалобы на охриплость голоса, снижение зрения (на фоне снижения дозировки симптомы купировались

самостоятельно); частый, жидкий стул до 5 раз в сутки (рекомендована водно-солевая диета, лоперамид); уровень тиреотропного гормона 20,51 мМЕ/л (проконсультирована у эндокринолога, подобрана терапия – L-тироксин 125 мкг); повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. (скорректирована гипотензивная терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, диуретики).

Редукция дозы ленватиниба со 2-го курса до 14 мг/сут.

Нежелательные явления корректировались терапией, назначаемой терапевтом, эндокринологом, гастроэнтерологом.

Июнь 2021 г., ПЭТ-КТ (в сравнении с данными от апреля 2021 г.):

- стабилизация процесса по критериям RECIST 1.1;
- $SUV_{max}$  печени 5,84 (ранее 5,20);
- средне- и нижнеяремные ЛУ слева – до 8,5 мм,  $SUV_{max}$  3,38 (ранее до 12 мм,  $SUV_{max}$  5,59);
- внутригрудные ЛУ: парааортальные, аортопульмональные, паратрахеальные, бифуркационные и бронхопульмональные справа, маркерные бифуркационные в виде конгломерата – до 27,5 мм,  $SUV_{max}$  4,65 (ранее до 26 мм,  $SUV_{max}$  7,0);
- ретрокуральные ЛУ справа – до 7,5 мм,  $SUV_{max}$  3,26 (ранее до 7,5 мм,  $SUV_{max}$  3,35);

- в культе влагалища с обеих сторон частично обызвествленные уплотнения без четких контуров с умеренно повышенным диффузным метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  3,36 (ранее 3,82);
- множественные забрюшинные ЛУ инфраренального отдела, маркерные парааортальные в виде конгломерата – до 31,5 мм,  $SUV_{max}$  8,46 (ранее до 31,5 мм,  $SUV_{max}$  10,08).

В августе 2021 г. уровень тиреотропного гормона составил 20,51 мМЕ/л. Пациентка проконсультирована эндокринологом, доза L-тироксина скорректирована.

Сентябрь 2021 г., ПЭТ-КТ: в сравнении с данными от июня 2021 г. отмечены дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения размеров и метаболической активности ранее описанных ЛУ; выраженное уменьшение инфильтрации в области уплотнения брыжейки тонкой кишки.

Январь 2022 г., ПЭТ-КТ: в сравнении с данными от сентября 2021 г. уменьшение размеров контрольной группы внутригрудных ЛУ, конгломерата забрюшинных ЛУ со стабильной метаболической активностью: **стабилизация заболевания.**

Февраль 2022 г.: пациентка предъявила жалобы на частую диарею (более 5 раз в сутки); уровень тиреотропного гормона составил 26 мМЕ/л (назначен L-тироксин в дозе 100 мкг).

В марте 2022 г. пациентка проконсультирована гастроэнтерологом. Для исключения колита и гастрита проведены гастроскопия и колоноскопия. Результат обследования: хронический поверхностный гастрит; хронический неэрозивный эзофагит; хронический эрозивный атрофический гастрит С1; дивертикулез левых отделов ободочной кишки; петлистая сигмовидная кишка; дискинезия толстой кишки по гипомоторному типу.

Рекомендована терапия лоперамидом.

Март 2022 г.: редукция дозы левотиранина до 10 мг/сут.

Май 2022 г., ПЭТ-КТ в сравнении с данными от января 2022 г.: **стабилизация процесса:**

- левые надключичные ЛУ – до 8 мм с низким метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  1,48 (ранее 2,24);
- внутригрудные ЛУ – до 19 мм (ранее до 22 мм, контроль по субкарниальному ЛУ) с умеренным метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  2,96 (ранее 4,07) – контроль по 10R;
- немногочисленные забрюшинные ЛУ с образованием конгломерата, латеральные, аортальные – до 13 × 22 мм (ранее 17 × 22 мм) с умеренным метаболизмом,  $SUV_{max}$  1,97 (ранее 2,92) – латеральный, аортальный;
- уплотнение брыжейки тонкой кишки с наличием в ней на уровне мезентериальных ЛУ размером до 10 мм с общим умеренным метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  2,13 (ранее 3,08);

- гиперметаболизм по ходу неравномерно утолщенной стенки толстой кишки,  $SUV_{max}$  8,38 (ранее 10,44) – в нисходящей ободочной кишке.

Август 2022 г., ПЭТ-КТ: в сравнении с данными от мая 2022 г. **положительная динамика:**

- левые надключичные ЛУ – до 8 мм, с низким метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  2,01 (ранее 1,48);
- внутригрудные ЛУ – до 18 × 32 мм (ранее до 19 мм) с умеренным метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  3,77 (ранее 2,78);
- немногочисленные забрюшинные ЛУ с образованием конгломерата, латеральные, аортальные – до 11 × 19 мм (ранее 13 × 22 мм) с умеренным метаболизмом,  $SUV_{max}$  2,57 (ранее 2,20) – латеральный, аортальный.
- уплотнение брыжейки тонкой кишки с наличием в ней мезентериальных ЛУ размером до 10 мм с общим умеренным метаболизмом РФП,  $SUV_{max}$  3,07 (ранее 2,41);
- гиперметаболизм по ходу неравномерно утолщенной стенки толстой кишки,  $SUV_{max}$  7,33 (ранее 8,38) – в нисходящей ободочной кишке.

Декабрь 2022 г., КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: в сравнении с данными от августа 2022 г. – **стабилизация:**

- КТ-признаки лимфаденопатии ключичной группы слева, забрюшинного пространства, брыжейки кишечника – без динамики;
- лимфаденопатия внутригрудных групп – положительная динамика;
- послеоперационные изменения в полости малого таза – без динамики.

**Нежелательные явления** (декабрь 2022 г. – май 2023 г.): боль в мелких суставах, диарея, осиплость голоса, кашель с мокротой (хронический полипозный риносинусит (купируемый консервативной терапией)), снижение массы тела.

Апрель 2023 г.: гормональный профиль на фоне приема L-тироксина в дозе 125 мкг/сут: трийодтиронин (Т3) – 3,91 пмоль/л, тиреотропный гормон – 1,90 мМЕ/л; тироксин (Т4) – 14,72 пмоль/л.

Апрель 2023 г., КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: **стабилизация.**

Май 2023 г.: редукция дозы левотиранина до 8 мг/сут.

Апрель 2023 г., КТ (рис. 9) в сравнении с данными от декабря 2022 г.: КТ-картина метастазов во внутригрудные ЛУ. Выбраны таргетные очаги, RECIST – сумма 30 мм. **Стабилизация.**

Август 2023 г., КТ: в сравнении с данными от апреля 2023 г. отсутствуют увеличенные внутригрудные ЛУ – **полный ответ** (см. таблицу).

В декабре 2023 г. пациентка ожидается на прием с результатами КТ для определения дальнейшей тактики ведения.



Рис. 9. Компьютерная томография пациентки, 60 лет, от апреля 2023 г. (см. описание в тексте)

Терапия ленватинибом и пембролизумабом продолжается по настоящее время.

### Заключение по клиническому случаю

У пациентки с высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой тела матки (MSS, pMMR) наблюдается полный ответ в течение 32 мес на фоне лечения комбинацией ленватиниб + пембролизумаб.

Из нежелательных явлений наблюдались артериальная гипертензия, астения, осиплость голоса, снижение зрения, диарея, гипотиреоз, артралгия, снижение массы тела. Проводилась поэтапная редукция дозы ленватиниба до 8 мг.

Качество жизни сохраняется за счет своевременного управления нежелательными явлениями с привлечением узких специалистов, коррекции сопутствующей терапии и редукции дозы.

### Динамика таргетных очагов

Параметр	Предшествующее исследование	Октябрь 2020 г.	Февраль 2021 г.	Апрель 2021 г.	Июнь 2021 г.	Май 2022 г.	Август 2022 г.	Апрель 2023 г.
Размеры ЛУ брыжейки и забрюшинного пространства, мм	—	75	76	40	—	—	—	—
Размеры ЛУ забрюшинного пространства, мм	—	34	34	31	31	13	11	10
Очаги гиперфиксации в ЛУ (левые отделы культы влагалища)	—	—	—	Рост SUV	Снижение SUV	—	—	—
Размеры метаболически активных ЛУ (слева в надключичной области), мм	—	25	12	8	7	8	8	8
Конгломераты метаболически активных ЛУ средостения, мм	—	45	44	24	27	19	18	0
Ответ на терапию	ПЗ		ПЗ	ПЗ	СЗ	СЗ	СЗ	ПО
Тактика лечения	Наблюдение	Паклитаксел + карбоплатин		Ленватиниб + пембролизумаб				

**Примечание.** ЛУ – лимфатический узел; ПЗ – прогрессирование заболевания; СЗ – стабилизация заболевания; ПО – полный ответ.

## З а к л ю ч е н и е

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность иммунотаргетной терапии комбинацией пембролизумаба и леватиниба во 2-й линии лечения пациенток с РЭ. Возможность длительного применения и хорошая переносимость комбинации позволяют сохранить качество их жизни и продолжить эффективное лечение.

## Л и т е р а т у р а

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина. 1989. 462 с.
3. McAlpine J.N., Temkin S.M., Mackay H.J. Endometrial cancer: not your grandmother's cancer. *Cancer* 2016;122(18):2787–98. DOI: 10.1002/cncr.30094
4. Ethier J.L., Desautels D.N., Amir E., MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;147(1):158–66. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.002
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., Taylor M.H., 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
8. Makker V., Colombo N., Herráez A. C. et al. A multicenter, open-label, 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
9. Даренская А.Д., Румянцев А.А., Гуторов С.Л., Тюляндина А.С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы. *Злокачественные опухоли* 2023;13(2):80–98. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6

Информация обо всех нежелательных явлениях была представлена в отдел фармаконадзора ООО «Эйсai».

Компания «Эйсai» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Препарат Ленвима показан к применению в комбинации с пембролизумабом у взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия (которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия) в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) при прогрессировании заболевания после предшествующей системной терапии в любом режиме.



**ООО «Эйсai»**

Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, этаж 21

Бизнес- центр «Лотте»

Тел.: +7(495)580-7026, +7(495)580-7027

e-mail: [info\\_russia@eisai.net](mailto:info_russia@eisai.net)

[www.eisai.ru](http://www.eisai.ru)

RU-LENA-24-00025 март 2024. Дата истечения срока использования: март 2026

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Материал напечатан при поддержке компании «Эйсai».

# БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ<sup>1-4</sup>

# RESP + NSE



## Распространенный почечно-клеточный рак:

- в комбинации с пембролизумабом в 1-й линии терапии<sup>5</sup>
- после одной линии анти-VEGF-терапии в комбинации с эверолимусом<sup>5</sup>



## Прогрессирующий местнораспространенный/метастатический радиодрефрактальный дифференцированный рак щитовидной железы<sup>5</sup>



## Прогрессирующий/неоперабельный гепатоцеллюлярный рак в терапии 1-й линии<sup>5</sup>



## Распространенный рак эндометрия:

- в комбинации с пембролизумабом при отсутствии MSI-H или нарушения системы репарации ДНК, после системной терапии при отсутствии показаний к хирургическому лечению/лучевой терапии<sup>5</sup>

MSI-H = высокая микросателлитная нестабильность, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов



Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
Перед назначением любого препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

**Литература:** 1. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482. 2. Glen H. Future Oncol. 2016 Oct;12(19):2195-204. doi: 10.2217/fo-2016-0215. 3. Kudo M et al. Lancet 2018;391:1163-1173. 4. Makker V et al. J Clin Oncol. 2020. [published online ahead of print] doi: 10.1200/JCO.19.02627. 5. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Ленвима® (ленватиниб), капсулы, РУ ЛП-№(001897)-(РГ-РУ).



ООО «Эйсай» Россия, 117342, Москва,  
Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, этаж 21, пом. 502, бизнес-центр «Лотте»  
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027  
e-mail: info\_russia@eisai.net, www.eisai.ru

RU-LENA-24-00026 март 2024  
Дата истечения срока использования: март 2026