

ОБЗОРЫ

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63

УДК: 618.14-006.6-036.65-08

Для цитирования: *Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А.* Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 55–63. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63.

For citation: *Bazaeva I. Y., Khokhlova S. V., Fedenko A. A.* The therapeutic challenge in systemic treatment of advanced and recurrent endometrial cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 55–63. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И ДИССЕМНИРОВАННОГО РАКА ТЕЛА МАТКИ

И.Я. Базаева, С.В. Хохлова, А.А. Феденко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: irinabazaeva@rambler.ru

Аннотация

Ежегодно в мире регистрируется более 300 тысяч новых случаев рака тела матки (РТМ), при этом показатель летальности на первом году наблюдения составляет 9,2 %. Прогноз для больных РТМ определяется стадией заболевания, в России III–IV стадии РТМ диагностируют у 16 % пациенток. Лечение рецидивов/метастатического рака эндометрия (РЭ) представляет собой серьезную проблему онкогинекологии. Гормонотерапия и химиотерапия оказываются эффективными у 30 % больных, при этом медианы выживаемости без прогрессирования (МВБП) и общей выживаемости (МОВ) составляют около 6 и 12 мес соответственно. Роль таргетной терапии в лечении РЭ окончательно не определена, однако проводимые исследования выявили улучшения показателей выживаемости в комбинации с химиотерапией. Опубликованные данные по изучению ингибиторов checkpoints при РТМ продемонстрировали многообещающие результаты, однако возможности иммуноонкологии требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак эндометрия, гормонотерапия, химиотерапия, иммуноонкология.

По данным российской статистики, в 2015 г. было зарегистрировано более 24 тысяч новых случаев РТМ, при этом 16 % больных составили пациентки с III–IV стадией заболевания [1]. Прогноз для запущенных стадий РЭ крайне неблагоприятный: при III стадии показатель 5-летней общей выживаемости составляет 47–58 %, при IV стадии – 15–17 % [2]. В лечении рецидивов и первичнодиссеминированных пациенток с РТМ неотъемлемой, а порой и единственной опцией является системная лекарственная терапия. Гормонотерапия имеет ограниченные возможности применения (высокодифференцированная эндометриоидная карцинома с экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона), и ее эффективность не превышает 30–40 %. Проведение трехкомпонентной химиотерапии позволило увеличить показатели выживаемости пациенток с запущенным РТМ, однако высокая токсичность лечения зачастую не позволяет широко применять данные режимы. В настоящее время с целью улучшения результатов лечения РЭ ведется поиск активных таргетных препаратов с учетом биологической структуры опухоли.

Гормонотерапия

Изучение роли гормонотерапии РЭ началось с 50-х годов XX столетия, когда были представлены результаты терапии прогестагенами: частота объективного ответа (ЧОО) составила около 30 % [3].

В исследовании Гинекологической онкологической группы (GOG-81) пациентки с распространенным РЭ (n=85) либо рецидивами РЭ (n=214), которые не подлежали локальным методам лечения (операция/лучевая терапия), были рандомизированы в две группы: 1-я группа (n=145) получала медроксипрогестерона ацетат (МПА) в дозе 200 мг/сут (low-dose), вторая группа (n=154) – в дозе 1000 мг/сут (high-dose) [4]. В группе low-dose МПА показатели ЧОО, МОВ и МВБП оказались выше по сравнению с группой high-dose МПА: 25 и 15 %, 11,1 и 7,0 мес; 3,2 и 2,5 мес соответственно. При анализе полученных результатов была выявлена корреляция между рецепторным статусом и ответом опухоли на проводимую гормонотерапию: у пациенток с отрицательными рецепторами прогестерона (РП) ЧОО составила 8 %, при положительных РП – 37 % (p<0,001); у пациенток

 **Базаева Ирина Яковлевна**, irinabazaeva@rambler.ru

с отрицательными рецепторами эстрогенов (ЭР) ЧОО составила 7 %, при положительных ЭР – 26 % ($p=0,005$). Наибольшее преимущество в частоте объективных ответов (48 %) было отмечено в подгруппе пациенток low-dose МПА с положительными РП и опухолями высокой и умеренной степени дифференцировки.

Гипотеза о возможности антиэстрогенов при их совместном применении с прогестинами увеличивать ЧОО за счет увеличения экспрессии РП была рассмотрена в исследованиях 2-й фазы GOG-119. Пациентки с распространенным РЭ ($n=6$) либо рецидивами РЭ ($n=54$), ранее не получавшие системного лечения, принимали комбинацию тамоксифена 20 мг/сут ежедневно и МПА 200 мг/сут в альтернирующем режиме. ЧОО составила 33 % при МВБП – 3 мес и МОВ – 13 мес [5]. Небольшое исследование Восточной кооперативной онкологической группы ($n=62$) не выявило преимуществ комбинации прогестинов и тамоксифена по сравнению с монотерапией прогестинами (ЧОО – 19 и 20 % соответственно) у пациенток с распространенным РТМ и рецидивами, не подлежащих локальным методам лечения [6]. В настоящее время азиатскими учеными проводятся работы по изучению возможностей применения ингибиторов гистонов диацетилазы (*in vitro*), что позволит индуцировать усиленный синтез mRNA РП и, возможно, улучшит результаты проводимой гормонотерапии прогестинами [7].

Ранние исследования по оценке роли антиэстрогенов в качестве монотерапии при распространенном РТМ показали высокую ЧОО, равную 53,4 % [8], при этом результаты более поздних исследований оказались менее демонстративными: ЧОО составила 10 %, МВБП – 1,9 мес, МОВ – 8,8 мес [9]. Агонисты гонадотропинрелизинг гормона (ЛГРГ) исследовались при различных гинекологических опухолях, в том числе и при распространенном РТМ. В британском исследовании 2-й фазы пациентки с рецидивами РТМ ($n=32$) после проведенной ранее операции и лучевой терапии (с возможной гормонотерапией прогестинами и антиэстрогенами по поводу рецидива) получали подкожные инъекции лейпропрелина 3,75–7,5 мг либо гозерелина 3,6 мг ежемесячно [10]. Частота объективных ответов составила 28 %, при МВБП – 19 мес. В исследовании GOG-159 результаты оказались менее представительными [11]. Больные ($n=40$) с распространенным РТМ либо рецидивами после комбинированного лечения (допускалась возможность предшествующей гормонотерапии прогестинами либо химиотерапии по поводу прогрессирования) ежемесячно получали гозерелин 3,6 мг подкожно; ЧОО достигла 11 %, МВБП и МОВ – 1,9 и 7,3 мес соответственно. Ингибиторы ароматазы также не продемонстрировали значимых результатов в лечении распространенного РТМ: ЧОО составляет 9,4 %, при МВБП – 3,9 мес и МОВ – 8,8 мес [12].

В системном обзоре 2007 г. по оценке роли гормонотерапии при распространенном РТМ предпочтительной группой для данной терапии оказались пациентки с эндометриоидными карциномами высокой степени дифференцировки, экспрессией рецепторов прогестерона и эстрогенов, с длительным интервалом без лечения, а также наличием отдаленных метастазов [13]. Данные по эффективности гормонотерапии распространенного РТМ представлены в табл. 1.

Таким образом, гормонотерапия может быть рекомендована ограниченной группе пациенток с РТМ. Несмотря на низкую токсичность лечения, достигнутый эффект, вероятно, окажется непродолжительным.

Химиотерапия

Эффективность монокимиотерапии препаратов платинового ряда при РТМ составляет 20–33 %, таксанов – 21–36 % и антрациклинов – 17–37 % [14]. Доксорубин широко изучался в 80–90-х годах XX века в лечении РЭ. В исследовании 3-й фазы GOG-48 пациентки, прошедшие операцию, лучевую терапию, а также гормонотерапию по поводу рецидива РЭ, были рандомизированы в группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² ($n=132$) либо в группу комбинации доксорубина 60 мг/м² и циклофосфида 500 мг/м² ($n=144$) каждые 3 нед [15]. В группах доксорубин и доксорубин/циклофосфамид ЧОО достигла 22 и 30 %, стабилизация была зарегистрирована у 55 и 52 % пациенток соответственно, МВБП составила 3,2 и 3,9 мес соответственно. В группе монотерапии МОВ составила 6,7 мес, в группе комбинации – 7,3 мес ($p=0,048$). Таким образом, монотерапия доксорубицином оказалась не менее эффективной, чем комбинация доксорубин/циклофосфамид.

В исследовании 3-й фазы GOG-107 пациентки с распространенным РТМ либо рецидивами РТМ после операции и/или лучевой терапии были рандомизированы в группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² ($n=150$) либо в группу комбинации доксорубин 60 мг/м² и цисплатин 50 мг/м² ($n=131$) каждые 3 нед [16]. Несмотря на достоверно более высокие показатели ЧОО и МВБП у пациенток в группе доксорубин/цисплатин по сравнению с группой доксорубина (42 и 25 %, $p=0,004$; 5,7 и 3,8 мес соответственно, $p=0,014$), показатели МОВ в подгруппах статистически значимого различия не имели: 9,2 и 9,0 мес соответственно.

Преимущество трехкомпонентной химиотерапии ТАР (паклитаксел 160 мг/м², доксорубин 45 мг/м² и цисплатин 50 мг/м²) по сравнению с комбинацией АР (доксорубин 60 мг/м² и цисплатин 50 мг/м²) в лечении пациенток с распространенными стадиями и рецидивами РТМ было продемонстрировано в рандомизированном исследовании 3-й фазы GOG-177 ($n=263$) [17]. Пациенткам в группе ТАР лечение проводилось на фоне поддер-

Таблица 1

Эффективность гормонотерапии при распространенном РТМ

Исследование	Количество пациенток	Препарат	ЧОО, %	МВБП, мес	МОВ, мес
Thigpen, 1999 [4]	145	МПА 200мг	25	3,2	11,1
	154	МПА 1000мг	15	2,5	7,0
Whitney, 2004 [5]	60	ТАМ + МПА	33	3	13
Pandya, 2001 [6]	42	ТАМ + МА	19		8,6
	20	МА	20		12
Rendina, 1984 [8]	45	ТАМ	53,4	9	
	48	МПА	56,2	14	
Thigpen, 2001 [9]	68	ТАМ	10	1,9	8,8
Jeyarajah, 1996 [10]	32	ЛГРГ	28	19	
Asbury, 2002 [11]	44	ЛГРГ	11	1,9	7,3
Ma, 2004 [12]	32	ИА	9,4	3,9	8,8

Примечание: МПА – медроксипрогестерона ацетат, МА – мегестрола ацетат, ТАМ – тамоксифен, ЛГРГ – агонисты гонадотропинрилизинг гормона, ИА – ингибиторы ароматазы.

Таблица 2

Эффективность 1-й линии химиотерапии в зависимости от гистологического типа РТМ

Гистологический тип	Количество пациенток	ЧОО, %	МВБП, мес	p	МОВ, мес	p
Эндометриоидный	622	44,2	6,4		12,8	
Серозный	216	43,8	6,3	0,18	11,1	0,03
Светлоклеточный	44	31,8	3,2	0,009	7,9	0,01

живающей терапии филграстимом. ЧОО в группе ТАР оказалась значимо выше по сравнению с группой АР (57 и 34 % соответственно, $p < 0,01$). МВБП в группе ТАР достигла 8,3 мес, в группе АР – 5,3 мес ($p < 0,01$). МОВ в группе ТАР также значимо превышала данный показатель в группе АР (15,3 и 12,3 мес соответственно). При этом в группе с паклитакселом значимо чаще лечение осложнялось периферической полинейропатией III степени, чем в группе АР (12 и 1 % соответственно).

В настоящее время предпочтительным режимом первой линии химиотерапии у пациенток с распространенным РТМ либо рецидивами РЭ после проведенного локального лечения (операция и/или лучевая терапия) является комбинация паклитаксел/карбоплатин (ТС), поскольку сравнение данной комбинации с триплетом ТАР в исследовании 3-й фазы GOG-209 ($n=1312$) не выявило статистически значимых различий в МВБП (14 и 14 мес соответственно) и МОВ пациенток (32 и 38 мес соответственно) [18]. Гематологическая токсичность лечения оказалась приемлемой и сравнимой в обеих группах: частота фебрильной нейтропении составила 7 % при режиме ТАР и 6 % при режиме ТС. Неврологическая токсичность >I степени достоверно чаще регистрировалась в группе ТАР по сравнению с ТС – 26 и 19 % соответственно ($p < 0,01$). Профиль безопасности режима ТС оказался ожидаемо более благоприятным, поскольку показатели токсичности >II степени статистически значимо ($p < 0,01$) превышали в группе ТАР: Тромбоцитопения (12 и 23 %), рвота (4 и 7 %), диарея (2 и 6 %), метаболические расстройства (8 и 14 %),

тем не менее нейтропения чаще отмечалась в группе ТС (79 и 52 %).

Обзор рандомизированных исследований GOG 1-й линии химиотерапии, включающих паклитаксел, доксорубин и/или цисплатин, не выявил различий в эффективности в зависимости от гистотипа РЭ (табл. 2), при этом эндометриоидная карцинома оказалась фактором благоприятного прогноза в отношении МОВ пациенток [19]. В настоящее время изучается прогностическая значимость бесплатинового интервала (PFI) после 1-й линии химиотерапии в лечении распространенного РЭ.

В обзоре GOG данных 5 рандомизированных исследований 3 фаз по системной химиотерапии РЭ ($n=586$) у пациенток с PFI >6 мес было отмечено значимое снижение риска смерти на 30 % по сравнению с подгруппой больных с PFI <6 мес (отношение рисков (HR) 0,70; 95 % CI, 0,590,84, $p < 0,0001$) [20].

В ретроспективном исследовании SGS-012/GOTIC-004/Intergroup ($n=262$) у больных РТМ с PFI <6 мес, 6–11 мес, 12–23 мес и >24 мес ЧОО составила 25, 38, 61 и 65 % соответственно [21]. При проведении 2-й линии платиносодержащей химиотерапии для пациенток с PFI <6 мес, 6–11 мес, 12–23 мес и >24 мес МВБП составила 3,2 (95 % CI 2,3–4,3), 6,0 (95 % CI 4,4–7,3), 7,8 (95 % CI 5,8–10,6) и 13,4 мес (95 % CI 10,2–20,0) соответственно ($p < 0,0001$); МОВ составила 11,3 (95 % CI 7,9–17,5), 14,8 (95 % CI 11,5–19,5), 27,8 (95 % CI 16,6–36,1) и 43,0 мес (95 % CI 27,4–74,7) соответственно ($p < 0,0001$). Таким образом, «платиновичувствительный» рецидив РЭ является фактором благоприятного прогноза в отношении эффектив-

Эффективность таргетной терапии распространенного РТМ

GOG	Количество пациенток	ЧОО, %	МВБП, мес	МОВ, мес
229E – бевацизумаб [26]	56	13,5	4,2	10,5
229F – афлиберцепт [27]	49	8,9	2,9	14,6
229G – бевацизумаб/темсиrolimus [28]	53	24,5	5,6	16,9
229I – brivanib [29]	45	18,6	3,3	10,7
229J – cediranib [30]	53	12,5	3,5	12,5
229K – nintedanib [31]	37	9,4	3,3	10,1
229N – ALK1-receptor protein [32]	28	0	2,1	9,4

ности 2-й линии химиотерапии и выживаемости пациенток.

В отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» имеется опыт проведения 3 линий платиносодержащей химиотерапии при рецидиве РТМ. Пациентке П., 1942 г.р. по поводу РТМ T1bN0M0 проведено комбинированное лечение: 04.09.2013 – экстирпация матки с придатками (гистологическое заключение: эндометриоидная аденокарцинома низкой степени дифференцировки, инвазия в миометрий более 50 %, в сосудах – опухолевые эмболы. Шейка матки, придатки – без опухолевого роста). Учитывая высокий риск прогрессирования, была проведена адъювантная дистанционная лучевая терапия на малый таз РОД 2 Гр до СОД 48 Гр (07.10–08.11.2013). В мае 2014 г. выявлено прогрессирование – метастазы в большом сальнике, брюшине, легких, асцит, плеврит. Назначено лечение соответственно рекомендациям NCCN, RUSSCO: 6 курсов 1-й линии химиотерапии доцетакселом 75 мг/м² и карбоплатином АУС-6,0 каждые 3 нед, лечение закончено 15.10.2014. Эффект – частичная регрессия (исчезновение плеврита, снижение размеров и количества метастазов в легких, уменьшение асцита, исчезновение метастазов в большом сальнике). В мае 2015 г. отмечено прогрессирование – метастазы в легких, печени, брюшине, асцит, плеврит. Длительность «бесплатинового интервала» составила 7 мес. Пациентке проведено 6 курсов 2-й линии химиотерапии гемцитабином 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. Лечение закончено 30.09.2015. Эффект – частичная регрессия (уменьшение в размерах метастазов в легких и печени, уменьшение асцита). В марте 2016 г. отмечено прогрессирование – увеличение в размерах метастазов в легких и печени, увеличение асцита. Длительность «бесплатинового интервала» составила 6 мес. Пациентке проведено 6 курсов 3-й линии химиотерапии доксорубицином 50 мг/м² и цисплатином 50 мг/м² каждые 3 нед. Лечение закончено 11.08.2016. Эффект лечения – положительная динамика в рамках стабилизации. В декабре 2016 г. отмечено прогрессирование, длительность «бесплатинового интервала» – 3 мес. Время наблюдения

за пациенткой составило 31 мес. Таким образом, несмотря на возраст пациентки (72 года), наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение III степени, гипертоническая болезнь III степени, эрозивно-язвенный гастродуоденит) и распространенность опухолевого процесса, проведение 3 линий платиносодержащей химиотерапии с эффектом позволило достигнуть высоких показателей выживаемости.

По результатам исследований 2 фаз GOG гемцитабин в монотерапии пациенток с рецидивами РЭ, после проведения 1-й линии химиотерапии, продемонстрировал минимальную активность (ЧОО – 4 %, МВБП – 1,7 мес) [22], так же как и пеметрексед (ЧОО – 4 %, МВБП – 2,7 мес, МОВ – 9,4 мес) [23]. Иксабепилон в исследовании 2-й фазы GOG-129-P (n=52) продемонстрировал умеренную активность: ЧОО составила 12 %, МВБП – 2,9 мес [24]. Однако в рандомизированном исследовании 3-й фазы (n=496) по сравнению иксабепилона с паклитакселом либо доксорубицином во 2-й линии химиотерапии у пациенток с распространенным РТМ промежуточный анализ общей выживаемости выявил статистически значимое преимущество в группе контроля (HR 1,3 [95 % CI 1,0–1,7], p=0,0397) [25].

Таргетная терапия

Гинекологической онкологической группой был проведен ряд исследований [26–32] по определению роли таргетной терапии в лечении диссеминированного РТМ, результаты которых не продемонстрировали значительных успехов: частота объективных ответов составила 0–24,5 %, МВБП не превышала 2–5 мес (табл. 3).

В исследовании GOG-210 частота встречаемости активирующих мутаций FGFR2 у пациенток с III–IV стадиями РТМ (n=170) составила 17 %, при этом наличие данных мутаций коррелировало с более низкими показателями выживаемости без прогрессирования по сравнению с «диким типом» FGFR2 (HR 1.903 [95 % CI 1,177–3,076], p<0,025) [33]. Довитиниб изучался в исследовании 2-й фазы у пациенток с диссеминированным РТМ, при прогрессировании после 1-й линии химиотерапии. Выживаемость без прогрессирования в подгруппе

пациенток с мутированным FGFR2 составила 31,8 % при медиане наблюдения 18 нед [34]. Довитиниб представляется перспективным препаратом в лечении пациенток РТМ.

В монотерапии РТМ бевацизумаб обладает умеренной активностью, тем не менее было проведено несколько исследований II фаз по изучению эффективности комбинации бевацизумаба с карбоплатином и паклитакселом (BCP) по сравнению только с карбоплатином и паклитакселом (CP) в 1-й линии лекарственной терапии пациенток с диссеминированным либо рецидивами РТМ. В исследовании MITO END-2 (n=108) МВБП в группе BCP и группе CP составила 13 (95 % CI 9,2–16,8) и 8,7 мес (95 % CI 6,3–11,2) соответственно (p=0,036) [35]. При этом в группе BCP достоверно чаще регистрировалась сердечно-сосудистая токсичность >III степени.

В рандомизированном исследовании II фазы GOG-86P (n=329) была проведена сравнительная оценка эффективности стандартной химиотерапии карбоплатин/паклитаксел (CP) и 3 режимов лечения (бевацизумаб + карбоплатин/паклитаксел (BCP), темсиролимуc + карбоплатин/паклитаксел (TCP) и бевацизумаб/ + карбоплатин/иксабепилон (BCI)) у пациенток с распространенным РТМ или рецидивами [36]. Преимуществ в МВБП не было продемонстрировано ни в одной изучаемой комбинации по сравнению с группой контроля: BCP (HR 0,81 92 % CI 0,63–1,02), TCP (HR 1,22 92 % CI 0,96–1,55) и BCI (HR 0,87 92 % CI 0,68–1,11). Однако было достигнуто достоверное увеличение МОВ в группе BCP по сравнению с группой контроля – 34,0 и 22,7 мес соответственно (p<0,039). Токсичность >III степени в группе BCP составила 93,7 %.

Таким образом, добавление к стандартной химиотерапии бевацизумаба позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, однако его применение должно сопровождаться тщательным мониторингом побочных эффектов.

Иммуноонкология при распространенном раке эндометрия

Иммуноонкология с ингибиторами checkpoints изменила подходы в лекарственном лечении многих опухолей. При раке эндометрия также изучается возможность воздействия на молекулярно-генетические мишени. Традиционно РТМ разделяли на два подтипа в зависимости от патоморфологического варианта опухоли (эндометриоидный и неэндометриоидный). В настоящее время наиболее актуальной является классификация РТМ, разработанная Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) и основанная на молекулярном профиле опухоли, в которой выделяют 4 подтипа: POLE-ультрамутированный, MSI-гипермутированный (MSI-H), с низким числом копий и высоким числом копий (серозо-подобный). POLE-ультрамутированный подтип представлен

эндометриоидными карциномами высокой степени дифференцировки с лимфососудистой инвазией и увеличенным числом перитуморальных лимфоцитов. Некоторые из этих гистологических признаков обычно связаны с плохим прогнозом, тем не менее лимфатические узлы у POLE-мутированных пациенток, как правило, не поражаются и рецидивы наблюдаются редко [37]. MSI-H и с низким числом копий подтипы эндометриоидной карциномы имеют схожий прогноз в отношении ВБП. Самым неблагоприятным подтипом является серозоподобный, несущий мутации TP53. На примере НМРЛ недавно была выявлена корреляция между выживаемостью и высокой нагрузкой соматических мутаций в опухолях пациентов, получающих лечение антителами PD-1 [38]. Другая характеристика как POLE-ультрамутированных, так и MSI-H опухолей заключается в наличии большего числа опухолевых инфильтрированных лимфоцитов CD3+ и CD8+ (TIL), которые совместно с перитуморальными лимфоцитами сверхэкспрессируют PD-1 и PD-L1 [39]. Эти особенности могут объяснить тот факт, что POLE-ультрамутированные опухоли, проявляющие более злокачественные гистологические характеристики, парадоксально имеют хороший прогноз.

Santin et al. сообщили об успешном лечении двух пациенток с РТМ ниволумабом (полностью человеческое IgG4-анти-PD1 моноклональное антитело) [40]. Первой пациентке по поводу РТМ IIIa стадии было проведено комбинированное лечение (операция + 7 курсов химиотерапии по схеме TAP), по поводу рецидива проведено лечение препаратом Cediranib (9 мес), мегестрол ацетат (4 мес), повторная циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии паклитаксел/карбоплатин, бевацизумаб (3 мес), паклитаксел (3 курса). У пациентки был выявлен POLE-ультрамутированный фенотип опухоли (светлоклеточный/эндометриоидный гистотип). После 7 мес лечения ниволумабом у пациентки отмечается нарастание частичного ответа. Второй пациентке по поводу серозной карциномы эндометрия IIIc2 стадии было проведено комплексное лечение (операция + 6 курсов доцетаксел/карбоплатин + брахитерапия), по поводу рецидива проведено 2 курса доксорубицином (токсичность IV степени), паклитаксел + альбумин (3 курса). У пациентки был выявлен MSI-H подтип с экспрессией PD-L1 в 20 % перитуморальных лимфоцитов и отсутствием экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Через 9 мес после начала терапии ниволумабом у пациентки сохраняется частичная регрессия опухоли.

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке. В мультикогортном исследовании KEYNOTE-158 (n=21)

пембролизумаб изучался у пациентов с различными MSI-H солидными опухолями, получивших одну и более стандартных линий химиотерапии, в том числе у пациенток с РТМ (n=4) [41]. ЧОО составила 42,9 % (21,8–66,0 %) при медиане наблюдения 4,5 мес. В 2017 г. пембролизумаб был одобрен FDA (Американским управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для пациентов с MSI-H опухолями, у которых зарегистрировано прогрессирование на фоне стандартной химиотерапии и не имеющих альтернатив противоопухолевого лечения.

В исследовании KEYNOTE-028 пациентки с PD-L1 позитивными распространенными солидными опухолями либо рецидивами, рефрактерными к стандартной терапии, получали лечение пембролизумабом. В исследовании приняли участие 24 пациентки с РТМ, при этом частичный ответ был зарегистрирован у 13 % больных, еще у 13 % пациенток была достигнута стабилизация заболевания [42]. МВБП составила 1,8 мес (95 % CI 1,6–2,7), МОВ не достигнута. Дополнительный анализ 19 образцов опухолевой ткани РТМ не выявил MSI-H в 94,7 %, тем не менее среди 3 пациенток с зарегистрированным частичным ответом у одной пациентки с отсутствием MSI-H была выявлена POLE-мутация, у второй пациентки статус MSI-H оказался неизвестен, у третьей пациентки не выявлена MSI-H.

Заключение

Гормонотерапия является относительно недорогим методом лечения РТМ с низким профилем токсичности, однако ожидать ответ на лечение следует у пациенток с высокодифференцированными опухолями и наличием рецепторов эстрогенов и

прогестерона. К сожалению, достигнутые эффекты лечения оказываются нестойкими – с МВБП около 3 мес. Исследования по гормонотерапии РЭ в основном были проведены в 90-х годах на небольших группах пациенток (2-е фазы), при этом следует критически оценивать результаты ранних клинических исследований, зачастую в них использовалась оценка эффекта лечения по критериям ВОЗ, а не RECIST, а в некоторых исследованиях не указано, по какой классификации оценивался эффект проводимой терапии. Прямых исследований по сравнению эффективности гормонотерапии и химиотерапии при РТМ при обзоре современной литературы не найдено. Проведение стандартной платиносодержащей химиотерапии распространенного РТМ или при рецидивах позволяет достичь МВБП пациенток около 14 мес при МОВ около 3 лет. Таргетная терапия в качестве самостоятельного метода лечения распространенного РТМ не обладает высокой эффективностью. Однако добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии позволяет достичь достоверного преимущества в показателях выживаемости пациенток.

Многообещающие предварительные результаты эффективности иммуноонкологических препаратов при РТМ позволяют надеяться на успехи в будущем, однако частота встречаемости MSI-мутаций при метастатическом раке эндометрия составляет около 25 %, а частота POLE-ультрамутированного подтипа на популяцию больных РТМ в целом составляет около 10 %, при этом у диссеминированных пациенток и с рецидивами РТМ данный показатель составляет лишь 1 %. Таким образом, возможность использования наиболее перспективного метода лекарственного лечения будет ограничена узкой группой больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 12.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. 25–26.
- Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N Engl J Med. 1961 Feb 2; 264: 216–22. doi: 10.1056/NEJM196102022640503.
- Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D., Adelson M.D., Homesley H.D., Manetta A., Soper J.T., Given F.T. Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999; 17 (6): 1736–1744. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
- Whitney C.W., Brunetto V.L., Zaino R.J., Lentz S.S., Sorosky J., Armstrong D.K., Lee R.B.; Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2004; 92 (1): 4–9.
- Pandya K.J., Yeap B.Y., Weiner L.M., Krook J.E., Erban J.K., Schinella R.A., Davis T.E. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). Am J Clin Oncol 2001; 24 (1): 43–46.
- Yang S., Xiao X., Jia Y., Liu X., Zhang Y., Wang X., Winters C.J., Devor E.J., Meng X., Thiel K.W., Leslie K.K. Epigenetic modification restores functional PR expression in endometrial cancer cells. Curr Pharm Des. 2014; 20 (11): 1874–80.
- Rendina G.M., Donadio C., Fabri M., Mazzoni P., Nazzicone P. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1984; 17: 285–91.

- Thigpen T., Brady M.F., Homesley H.D., Soper J.T., Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2001; 19 (2): 364–7. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.364.
- Jeyarajah A.R., Gallagher C.J., Blake P.R., Oram D.H., Dowsett M., Fisher C., Oliver R.T.D. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 1996; 63 (1): 47–52. doi: 10.1006/gyno.1996.0276.
- Asbury R.F., Brunetto V.L., Lee R.B., Reid G., Rocereto T.F. Gynecologic Oncology Group. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol 2002; 25 (6): 557–60.
- Ma B.B., Oza A., Eisenhauer E., Stanimir G., Carey M., Chapman W., Latta E., Sidhu K., Powers J., Walsh W., Fyles A. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Int J Gynecol Cancer 2004; 14 (4): 650–8. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14419.x.
- Decruze S.B., Green J.A. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007; 17 (5): 964–978. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00897.x.
- Fleming G.F. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant. J Clin Oncol 2007; 25 (31): 2983–2990. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8431.
- Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J., Yordan E., Carson L.F., Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 1994. 12 (7): 1408–14. doi: 10.1200/JCO.1994.12.7.1408.
- Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D., Maljetano J., DuBeshter B., Burger R.A., Liao S. Phase III Trial of Doxorubicin With or Without

- Cisplatin in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004, 22 (19): 3902–3908.
17. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D., Look K.Y., Reid G.C., Munkarah A.R., Kline R., Burger R.A., Goodman A., Burks R.T. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (11): 2159–66. doi: 10.1200/JCO.2004.07.184.
 18. Miller D., Filiaci V., Fleming G., Mannel R., Cohn D., Matsumoto T., Tewari K., DiSilvestro P., Pearl M., Zaino R. 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.
 19. McMeekin D.S., Filiaci V.L., Thigpen J.T., Gallion H.H., Fleming G.F., Rodgers W.H.: *Gynecologic Oncology Group study*. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 16–22. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.04.032.
 20. Moore K.N., Tian C., McMeekin S., Thigpen J.T., Randall M.E., Gallion H.H. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer? *Cancer* 2010; 116 (23): 5407–14. doi: 10.1002/cncr.25480.
 21. Nagao S., Nishio S., Michimae H., Tanabe H., Okada S., Otsuki T., Tanioka M., Fujiwara K., Suzuki M., Kigawa J. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2013 Dec; 131 (3): 567–73. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
 22. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spirtos N.M., Lachance J.A., Rotmensch J., Miller D.S. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr; 121 (1): 118–21.
 23. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D., Higgins R., McMeekin D.S., Punecky L.V., Krasner C.N. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol*. 2009 Dec; 115 (3): 443–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.004.
 24. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S., Sharma S.K., DiSilvestro P., Alvarez R.D. Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1; 27 (19): 3104–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6995.
 25. McMeekin S., Dizon D., Barter J., Scambia G., Manzyuk L., Lisyanskaya A., Oaknin A., Ringuette S., Mukhopadhyay P., Rosenberg J., Vergote I. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul; 138 (1): 18–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026.
 26. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G., Rotmensch J., Barnes M.N., Hanjani P., Leslie K.K. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (16): 2259–65. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6397.
 27. Coleman R.L., Sill M.W., Lankes H.A., Fader A.N., Finkler N.J., Hoffman J.S., Rose P.G., Sutton G.P., Drescher C.W., McMeekin D.S., Hu W., Deavers M., Godwin A.K., Alpaugh R.K., Sood A.K. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2012; 127 (3): 538–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.
 28. Alvarez E.A., Brady W.E., Walker J.L., Rotmensch J., Zhou X.C., Kendrick J.E., Yamada S.D., Schilder J.M., Cohn D.E., Harrison C.R., Moore K.N., Aghajanian C. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr; 129 (1): 22–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022.
 29. Powell M.A., Sill M.W., Goodfellow P.J., Benbrook D.M., Lankes H.A., Leslie K.K., Jeske Y., Mannel R.S., Spillman M.A., Lee P.S., Hoffman J.S., McMeekin D.S., Pollock P.M. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2014; 135 (1): 38–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.083.
 30. Bender D., Sill M.W., Lankes H.A., Reyes H.D., Darus C.J., Delmore J.E., Rotmensch J., Gray H.J., Mannel R.S., Schilder J.M., Hunter M.L., McCourt C.K., Samuelson M.I., Leslie K.K. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2015 Sep; 138 (3): 507–12. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.018.
 31. Dizon D.S., Sill M.W., Schilder J.M., McGonigle K.F., Rahman Z., Miller D.S., Mutch D.G., Leslie K.K. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2014; 135 (3): 441–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001.
 32. Makker V., Filiaci V.L., Chen L.M., Darus C.J., Kendrick J.E., Sutton G., Moxley K., Aghajanian C. Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor-fusion protein, for treatment of recurrent/persistent endometrial cancer: GOG 0229N. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul; 138 (1): 24–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.006.
 33. Jeske Y.W., Ali S., Byron S.A., Gao F., Mannel R.S., Ghebre R.G., DiSilvestro P.A., Lele S.B., Pearl M.L., Schmidt A.P., Lankes H.A., Ramirez N.C., Rasty G., Powell M., Goodfellow P.J., Pollock P.M. FGFR2 mutations are associated with poor outcomes in endometrioid endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2017 May; 145 (2): 366–373. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.031.
 34. Konecny G.E., Finkler N., Garcia A.A., Lorusso D., Lee P.S., Rocconi R.P., Fong P.C., Squires M., Mishra K., Upalawanna A., Wang Y., Kristeleit R. Second-line dovitinib (TKI258) in patients with FGFR2-mutated or FGFR2-non-mutated advanced or metastatic endometrial cancer: a non-randomised, open-label, two-group, two-stage, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jun; 16 (6): 686–94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70159-2.
 35. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N., Pignata S., Salutati R., Maltese G., Pisano C., Lapresa M., Savarese A., Tagliaferri P., Sorio R., Ciniere S., Breda E., Sabbatini R., Lepori S., Conte C., Cecere S.C., Raspagliesi F., Scambia G. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol*. 2015 May; 33 (15 suppl): 5502. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5502.
 36. Aghajanian C., Filiaci V.L., Dizon D.S., Carlson J., Powell M.A., Secord A.A., Tewari K.S., Bender D., O’Malley D.M., Stuckey A., Rotmensch J., Levine D.A., Lankes H.A., Moore K.N. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/ bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/ bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): Abstract 5500.
 37. Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A., Schoolmeester J.K., Dao L.N., Balzer B.L., Liles G., Karlan B., Köbel M., Lee C.H., Soslow R.A. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol*. 2015 Apr; 28 (4): 505–14. doi: 10.1038/modpathol.2014.143.
 38. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3; 348 (6230): 124–8. doi: 10.1126/science.aaa1348.
 39. Howitt B.E., Shukla S.A., Sholl L.M., Ritterhouse L.L., Watkins J.C., Rodig S., Stover E., Strickland K.C., D’Andrea A.D., Wu C.J., Matulonis U.A., Konstantinopoulos P.A. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol*. 2015 Dec; 1 (9): 1319–23. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2151.
 40. Santin A.D., Bellone S., Buza N., Choi J., Schwartz P.E., Schlessinger J., Lifton R.P. Regression of chemotherapy-resistant Polymerase epsilon (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec 1; 22 (23): 5682–5687.
 41. Diaz L.A., Marabelle A., Delord J.P., Shapira-Frommer R., Geva R., Peled N., Kim T.W., Andre T., Van Cutsem E., Guimbaud R., Jaeger D., Elez E., Yoshino T., Joe A.K., Lam B., Gause C.K., Pruitt S.K., Kang S.P., Le D.T. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncology*. 2017 May; 35 (15): 3071.
 42. Ott P.A., Bang Y.J., Berton-Rigaud D., Elez E., Pishvaian M.J., Rugo H.S., Puzanov L., Mehnert J.M., Aung K.L., Lopez J., Carrigan M., Saraf S., Chen M., Soria J.C. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1; 35 (22): 2535–2541. doi: 10.1200/JCO.2017.72.5952.

Поступила 20.09.17

Принята в печать 12.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Базаева Ирина Яковлевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinabazaeva@rambler.ru.

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: SPIN-код: 6009-4616. AuthorID: 900117.
Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847-7668. AuthorID: 823233.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

THE THERAPEUTIC CHALLENGE IN SYSTEMIC TREATMENT OF ADVANCED AND RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER

I.Y. Bazaeva, S.V. Khokhlova, A.A. Fedenko

N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center, Moscow, Russia
 23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: irinabazaeva@rambler.ru

Abstract

More than 300 000 new cases of endometrial cancer (EC) are registered annually in the world. The prognosis for EC is determined by the stage of the disease. In Russia, stage III–IV EC is diagnosed in 16 % of patients, with the mortality rate in the first year of follow-up of 9.2 %. The management of recurrent/metastatic EC remains a challenging clinical problem. Hormone therapy and chemotherapy is effective in 30 % of patients, with median progression-free and overall survival rates of approximately 6 months and 12 months, respectively. The role of targeted therapy in the treatment of EC remains undefined. However, several studies demonstrated that combination of targeted therapy with chemotherapy resulted in significant improvement in overall survival of patients with advanced endometrial cancer. Published data on the study of checkpoint inhibitors for EC have shown promising results, however, further research is required to more completely understand how the immune system recognizes and eradicated cancer.

Key words: endometrial cancer, hormone therapy, chemotherapy, cancer immunology.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Moscow, 2017. 12. [in Russian]
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer care in Russia in 2015. Moscow, 2016. 25–26. [in Russian]
3. Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N Engl J Med. 1961 Feb 2; 264: 216–22. doi: 10.1056/NEJM19610222640503.
4. Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D., Adelson M.D., Homesley H.D., Manetta A., Soper J.T., Given F.T. Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999; 17 (6): 1736–1744. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
5. Whitney C.W., Brunetto V.L., Zaino R.J., Lentz S.S., Sorosky J., Armstrong D.K., Lee R.B.; Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2004; 92 (1): 4–9.
6. Pandya K.J., Yeap B.Y., Weiner L.M., Krook J.E., Erban J.K., Schinella R.A., Davis T.E. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). Am J Clin Oncol 2001; 24 (1): 43–46.
7. Yang S., Xiao X., Jia Y., Liu X., Zhang Y., Wang X., Winters C.J., Devor E.J., Meng X., Thiel K.W., Leslie K.K. Epigenetic modification restores functional PR expression in endometrial cancer cells. Curr Pharm Des. 2014; 20 (11): 1874–80.
8. Rendina G.M., Donadio C., Fabri M., Mazzoni P., Nazzicone P. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1984; 17: 285–91.
9. Thigpen T., Brady M.F., Homesley H.D., Soper J.T., Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2001; 19 (2): 364–7. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.364.
10. Jeyarajah A.R., Gallagher C.J., Blake P.R., Oram D.H., Dowsett M., Fisher C., Oliver R.T.D. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 1996; 63 (1): 47–52. doi: 10.1006/gyno.1996.0276.
11. Asbury R.F., Brunetto V.L., Lee R.B., Reid G., Rocereto T.F. Gynecologic Oncology Group. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol 2002; 25 (6): 557–60.
12. Ma B.B., Oza A., Eisenhauer E., Stanimir G., Carey M., Chapman W., Latta E., Sidhu K., Powers J., Walsh W., Fyles A. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Int J Gynecol Cancer 2004; 14 (4): 650–8. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14419.x.
13. Decruze S.B., Green J.A. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007; 17 (5): 964–978. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00897.x.
14. Fleming G.F. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant. J Clin Oncol 2007; 25 (31): 2983–2990. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8431.
15. Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J., Yordan E., Carson L.F., Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 1994. 12 (7): 1408–14. doi: 10.1200/JCO.1994.12.7.1408.
16. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D., Malfetano J., DuBeshter B., Burger R.A., Liao S. Phase III Trial of Doxorubicin With or Without Cisplatin in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004, 22 (19): 3902–3908.
17. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D., Look K.Y., Reid G.C., Munkarah A.R., Kline R., Burger R.A., Goodman A., Burks R.T. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 2004, 22 (11): 2159–66. doi: 10.1200/JCO.2004.07.184.
18. Miller D., Filiaci V., Fleming G., Mannel R., Cohn D., Matsumoto T., Tewari K., DiSilvestro P., Pearl M., Zaino R. 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.
19. McMeekin D.S., Filiaci V.L., Thigpen J.T., Gallion H.H., Fleming G.F., Rodgers W.H.; Gynecologic Oncology Group study. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2007; 106: 16–22. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.04.032.

20. Moore K.N., Tian C., McMeekin S., Thigpen J.T., Randall M.E., Gallion H.H. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer? *Cancer* 2010; 116 (23): 5407–14. doi: 10.1002/ncr.25480.
21. Nagao S., Nishio S., Michimae H., Tanabe H., Okada S., Otsuki T., Tanioka M., Fujiwara K., Suzuki M., Kigawa J. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec; 131 (3): 567–73. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
22. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spirtos N.M., Lachance J.A., Rotmensch J., Miller D.S. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr; 121 (1): 118–21.
23. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D., Higgins R., McMeekin D.S., Punekey L.V., Krasner C.N. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol.* 2009 Dec; 115 (3): 443–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.004.
24. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S., Sharma S.K., Disilvestro P., Alvarez R.D. Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1; 27 (19): 3104–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6995.
25. McMeekin S., Dizon D., Barter J., Scambia G., Manzyuk L., Lisyanskaya A., Oaknin A., Ringuette S., Mukhopadhyay P., Rosenberg J., Vergote I. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul; 138 (1): 18–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026.
26. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G., Rotmensch J., Barnes M.N., Hanjani P., Leslie K.K. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (16): 2259–65. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6397.
27. Coleman R.L., Sill M.W., Lankes H.A., Fader A.N., Finkler N.J., Hoffman J.S., Rose P.G., Sutton G.P., Drescher C.W., McMeekin D.S., Hu W., Deavers M., Godwin A.K., Alpaugh R.K., Sood A.K. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (3): 538–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.
28. Alvarez E.A., Brady W.E., Walker J.L., Rotmensch J., Zhou X.C., Kendrick J.E., Yamada S.D., Schilder J.M., Cohn D.E., Harrison C.R., Moore K.N., Aghajanian C. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013 Apr; 129 (1): 22–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022.
29. Powell M.A., Sill M.W., Goodfellow P.J., Benbrook D.M., Lankes H.A., Leslie K.K., Jeske Y., Mannel R.S., Spillman M.A., Lee P.S., Hoffman J.S., McMeekin D.S., Pollock P.M. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2014; 135 (1): 38–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.083.
30. Bender D., Sill M.W., Lankes H.A., Reyes H.D., Darus C.J., Delmore J.E., Rotmensch J., Gray H.J., Mannel R.S., Schilder J.M., Hunter M.I., McCourt C.K., Samuelson M.I., Leslie K.K. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2015 Sep; 138 (3): 507–12. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.018.
31. Dizon D.S., Sill M.W., Schilder J.M., McGonigle K.F., Rahman Z., Miller D.S., Mutch D.G., Leslie K.K. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2014; 135 (3): 441–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001.
32. Makker V., Filiaci V.L., Chen L.M., Darus C.J., Kendrick J.E., Sutton G., Moxley K., Aghajanian C. Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor-fusion protein, for treatment of recurrent/persistent endometrial cancer: GOG 0229N. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul; 138 (1): 24–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.006.
33. Jeske Y.W., Ali S., Byron S.A., Gao F., Mannel R.S., Ghebre R.G., DiSilvestro P.A., Lele S.B., Pearl M.L., Schmidt A.P., Lankes H.A., Ramirez N.C., Rasty G., Powell M., Goodfellow P.J., Pollock P.M. FGFR2 mutations are associated with poor outcomes in endometrioid endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2017 May; 145 (2): 366–373. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.031.
34. Konecny G.E., Finkler N., Garcia A.A., Lorusso D., Lee P.S., Rocconi R.P., Fong P.C., Squires M., Mishra K., Upalawanna A., Wang Y., Kristeleit R. Second-line dovitinib (TKI258) in patients with FGFR2-mutated or FGFR2-non-mutated advanced or metastatic endometrial cancer: a non-randomised, open-label, two-group, two-stage, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jun; 16 (6): 686–94. doi: 10.1016/S1473-0245(15)70159-2.
35. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N., Pignata S., Salutati V., Maltese G., Pisano C., Lapresa M., Savarese A., Tagliaferri P., Sorio R., Cineri S., Breda E., Sabbatini R., Lepori S., Conte C., Cecere S.C., Raspagliesi F., Scambia G. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol.* 2015 May; 33 (15 suppl): 5502. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5502.
36. Aghajanian C., Filiaci V.L., Dizon D.S., Carlson J., Powell M.A., Secord A.A., Tewari K.S., Bender D., O'Malley D.M., Stuckey A., Rotmensch J., Levine D.A., Lankes H.A., Moore K.N. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): Abstract 5500.
37. Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A., Schoolmeester J.K., Dao L.N., Balzer B.L., Liles G., Karlan B., Köbel M., Lee C.H., Soslow R.A. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol.* 2015 Apr; 28 (4): 505–14. doi: 10.1038/modpathol.2014.143.
38. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmis B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3; 348 (6230): 124–8. doi: 10.1126/science.1257484.
39. Howitt B.E., Shukla S.A., Sholl L.M., Ritterhouse L.L., Watkins J.C., Rodig S., Stover E., Strickland K.C., D'Andrea A.D., Wu C.J., Matulonis U.A., Konstantinopoulos P.A. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015 Dec; 1 (9): 1319–23. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2151.
40. Santin A.D., Bellone S., Buza N., Choi J., Schwartz P.E., Schlessinger J., Lifton R.P. Regression of chemotherapy-resistant Polymerase epsilon (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab. *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 1; 22 (23): 5682–5687.
41. Diaz L.A., Marabelle A., Delord J.P., Shapira-Frommer R., Geva R., Peled N., Kim T.W., Andre T., Van Cutsem E., Guimbraud R., Jaeger D., Elez E., Yoshino T., Joe A.K., Lam B., Gause C.K., Pruitt S.K., Kang S.P., Le D.T. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncology.* 2017 May; 35 (15): 3071.
42. Ott P.A., Bang Y.J., Berton-Rigaud D., Elez E., Pishvaian M.J., Rugo H.S., Puzanov I., Mehnert J.M., Aung K.L., Lopez J., Carrigan M., Saraf S., Chen M., Soria J.C. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1; 35 (22): 2535–2541. doi: 10.1200/JCO.2017.72.5952.

Received 20.09.17
Accepted 12.12.17

ABOUT THE AUTHORS

Irina Ya. Bazaeva, MD, PhD, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: irinabazaeva@rambler.ru.

Svetlana V. Khokhlova, MD, DSc, Senior Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: SPIN-code: 6009-4616. Author ID: 900117.

Alexandr A. Fedenko, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: fedenko@ees.ru. SPIN-code: 9847-7668. Author ID: 823233.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests