

Для цитирования: Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Опыт применения комбинации левватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике у больной с распространенным раком эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 162–168. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168

For citation: Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. Combination of lenvatinib and pembrolisumab in the treatment of advanced endometrial cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 162–168. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛЕНВАТИНИБА И ПЕМБРОЛИЗУМАБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У БОЛЬНОЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

О.Н. Чуруксаева<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>, А.Б. Виллерт<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: ChuruksaevaON@mail.ru<sup>1</sup>

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 634009, г. Томск, ул. Московский тракт, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

**Введение.** Рак эндометрия является наиболее частой опухолью женской репродуктивной системы. При метастатическом раке эндометрия 5-летняя общая выживаемость снижается до 18 %, а эффективность применяемых методов лечения остается низкой. Поэтому проблема поиска новых клинических подходов к такой категории больных остается актуальной. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение успешного применения левватиниба с пембролизумабом у пациентки 68 лет с распространенным раком эндометрия, вовлекающим аксиллярные, поясничные лимфоузлы и прогрессирующим после III линии химиотерапии, с множественным поражением печени и легких и отсутствием дефицита в системе репарации ДНК. Лечение характеризуется контролируемой минимальной токсичностью и удовлетворительным качеством жизни. Наблюдается стабилизация процесса в течение 5 мес. **Заключение.** До настоящего времени прогноз больных с метастатическим раком эндометрия, несмотря на проводимые стандартные методы лечения (химиотерапия и гормонотерапия), оставался неутешительным. Открытие новых молекулярных маркеров (MSI, PD-L1) позволило разработать клинический подход с использованием комбинации пембролизумаба и левватиниба для больных с отсутствием дефицита в системе репарации, для которых не существует эффективной стандартной химиотерапии. Представленный случай вселяет надежду на возможность лечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, MSI, нарушение в системе репарации, MMR, химиотерапия, левватиниб, пембролизумаб.

## COMBINATION OF LENVATINIB AND PEMBROLISUMAB IN THE TREATMENT OF ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER: A CASE REPORT

O.N. Churuksaeva<sup>1</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1,2</sup>, A.B. Villert<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Koopertivny per., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: ChuruksaevaON@mail.ru<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

2, Moskovsky trakt, 634009, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

**Background.** Endometrial cancer is the most common malignancy of the female reproductive system. Patients with metastatic endometrial cancer have the overall 5-year survival rate of less than 20 %. The efficacy of treatment of advanced endometrial cancer remains low; therefore, the search for novel approaches for treating endometrial cancer is of great importance. **Case description.** We report a case of a 68-year-old female who presented with advanced endometrial cancer with metastatic lesions found in the axillary and lumbar lymph nodes, liver and lungs. The disease progressed after third-line chemotherapy, with no deficiency in the DNA repair system. The patient was successfully treated with lenvatinib and pembrolizumab. The treatment was characterized by controlled minimal toxicity and a satisfactory quality of life. At 5 months, the patient is alive with stable disease. **Conclusion.** Despite the progress in treating endometrial cancer including chemotherapy and hormone therapy, the prognosis of patients with metastatic endometrial cancer is poor. The discovery of new molecular markers (MSI, PD-L1) made it possible to develop a clinical approach using a combination of pembrolizumab and lenvatinib for patients with no deficiency in the repair system, for whom, the standard chemotherapy is ineffective. The presented case gives hope for the treatment of this category of patients.

**Key words:** endometrial cancer, microsatellite instability, MSI, disruption in the repair system, MMR, chemotherapy, lenvatinib, pembrolizumab.

## Введение

Рак тела матки занимает одну из лидирующих позиций по распространенности злокачественных новообразований как в мире, так и в России [1]. Ежегодно в мире диагностируется 382 000 случаев рака эндометрия, около 90 000 пациенток погибают [2–4]. По данным статистики, в 2019 г. было диагностировано 62 000 новых случаев рака эндометрия (РЭ) в мире и, что особо настораживает, прогнозируется рост как заболеваемости, так и смертности со скоростью 1–2 % в год [5]. Пятилетняя выживаемость больных при I стадии достаточно высока и достигает 96 %, в то время как при метастатическом РЭ снижается до 18 %.

В настоящее время молекулярная характеристика рака эндометрия имеет 4 молекулярных фенотипа: POLE ультрамутации, гипермутация микросателлитной нестабильности (MSI), низкая копияность генов и высокая копияность генов [6]. Большинство рецидивов рака эндометрия имеют либо низкую копияность генов, либо высокую копияность с высокой микросателлитной стабильностью (MSS) опухоли, которые часто являются резистентными для лечения. Наличие MSI указывает на дефекты в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (deficient mismatch repair, dMMR). Система MMR является одной из составляющих сложного механизма поддержания стабильности генома клетки. Основная функция данной системы – устранение ошибок репликации ДНК, возникающих при делении клеток, когда во время построения новой нити происходит ошибочная вставка некомплементарного нуклеотида, в результате чего возникает несоответствие. Дефицит белков MMR приводит к тому, что в опухоли накапливается большое число ошибок в микросателлитах, что приводит к формированию MSI фенотипа [6, 7]. Микросателлитная нестабильность обнаруживается при раке эндометрия в 28 % случаев [8]. Опухоли с MSI характеризуются более благоприятным прогнозом при начальных

стадиях [9]. Первичные опухоли могут отличаться от метастатических и рецидивных опухолей по MSI-h/dMMR-статусу [10]. Микросателлитная нестабильность в сочетании с высокой мутационной нагрузкой предсказывает высокую эффективность ингибиторов контрольных точек. В предклинических моделях был показан синергизм препаратов пембролизумаба и леватиниба, обусловленный способностью последнего уменьшать популяцию иммуносупрессивных опухоль-ассоциированных макрофагов, что позволяет Т-клеточной популяции реализовать противоопухолевый иммунный ответ, индуцируемый пембролизумабом [11, 12]. Проведенное исследование II фазы (Keynote-146) показало эффективность комбинации леватиниба и пембролизумаба при лечении распространенного рака эндометрия, прогрессирующего на предшествующей терапии, независимо от статуса MSI и PD-L1 [11]. В связи с этим комбинация леватиниба и пембролизумаба была одобрена в ускоренном порядке при распространенном раке эндометрия без наличия MSI-H или dMMR.

## Клинический случай

*Пациентка С., 68 лет, наблюдается в гинекологическом отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ с мая 2017 г. В ноябре 2016 г. появились кровянистые выделения на фоне менопаузы 7 лет. По месту жительства 01.12.16 выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. При гистологическом исследовании опухолевых клеток не было обнаружено. В связи с продолжающимися жалобами на кровянистые выделения направлена в отделение гинекологии клиник Сибирского государственного медицинского университета, где 27.03.17 проведена гистероскопия, биопсия эндометрия. При морфологическом исследовании выявлены артефициальные изменения, лейкоциты, однако при цитологическом исследовании описаны комплексы клеток аденокарциномы. Взят аспират*

**Факторы риска у больных эндометриальным раком**  
**Risk factors in endometrial cancer patients**

Инвазия миометрия/ Myometrial invasion	Степень дифференцировки/ Tumor grade	Риск лимфогенных метастазов/ Risk of lymphogenous metastases	Тазовая и поясничная лимфодиссекция/ Pelvic and lumbar lymph node dissection
≤ 1/2	Высокая и умеренная/ High-grade and intermediate- grade	Низкий/Low	Нет/no
≤ 1/2	Низкая/Low-grade	Промежуточный/Intermediate	Возможна для уточнения стадии/ For staging
> 1/2	Высокая и умеренная/ High-grade and intermediate-grade	Промежуточный/Intermediate	Возможна для уточнения стадии/ For staging
> 1/2	Низкая/ Low-grade	Высокий/High	Да/yes

из полости матки. При гистологическом исследовании (17.05.17): эндометриоидная аденокарцинома умеренной и низкой степени дифференцировки с немногочисленными сосочковыми структурами.

При УЗИ органов малого таза и брюшной полости выявлено объемное образование тела матки, возможно, с вовлечением окружающей клетчатки. По данным МРТ органов малого таза (10.05.17) описывается объемное образование тела матки (37×45×52 мм), инфильтрирующее мышечный слой в области правого трубного угла, без четких контуров. Измененных лимфатических узлов не выявлено.

При поступлении в стационар состояние по шкале Карновского ECOG=0. При бимануальном исследовании влагалище узкое, слизистая розовая. Шейка матки цилиндрической формы, чистая, наружный зев закрыт, щелевидный, своды эластичные. Матка средних размеров, подвижная, безболезненная. Придатки не увеличены. Выделения – бели. При цитологическом исследовании шейки матки (16.05.17): клетки плоского эпителия. В анамнезе – 1 беременность, завершившаяся срочными родами. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск 3; хроническая сердечная недостаточность I, ФК II; хронический холецистит; хронический пиелонефрит.

Учитывая верифицированный диагноз, результаты исследования, пациентке было предложено оперативное лечение. Согласно данным консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2015 г.), показания к лимфодиссекции для эндометриоидного рака I клинической стадии определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования (табл. 1). Пациентка была отнесена к группе промежуточного риска, ей была запланирована тазовая лимфодиссекция для уточнения стадии заболевания, поскольку состояние регионарных лимфоузлов является важным прогностическим

фактором, а также для решения вопроса о необходимости послеоперационной лучевой или химиотерапии [13–15].

01.06.17 выполнена лапароскопия, экстирпация матки с придатками, с двусторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией, детекцией сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Накануне операции в шейку матки в 2 стандартные точки в дозе 40 MBq (0,4 мл) в каждой инъекции вводился меченный технецием-99m коллоид (<sup>99m</sup>Tc-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), способный проникать сквозь стенку лимфатических капилляров и накапливаться в лимфатических узлах. Сцинтиграфическое исследование области таза выполнялось на гамма-камере (E.SAM 180, Siemens) через 18 ч после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E. Soft фирмы Siemens (Германия), результатом которой было трехмерное изображение брюшной полости, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Для анатомической оценки местоположения СЛУ, выявленных при ОФЭКТ, использовалась мультимодальная методика, заключающаяся в программном совмещении результатов ОФЭКТ и МРТ. При ОФЭКТ на дооперационном этапе выявлено билатеральное расположение сторожевых лимфоузлов (рис. 1). При совмещении с КТ-исследованием они локализовались в области внутренних подвздошных артерий.

При операционной ревизии брюшной полости диссеминатов не обнаружено, имеется незначительный выпот в малом тазу. Матка средних размеров, серозная оболочка не изменена, справа по задней стенке в перешеечной области – миоматозный узел до 1,5 см. Яичники атрофичны. Маточная труба справа с наличием сактосальпинкса и расширением в области перешейка, слева – не изменена. Интраоперационная детекция

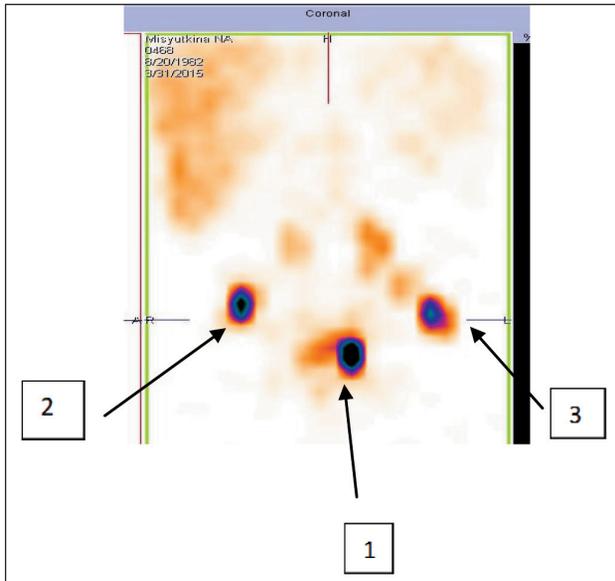


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная томография лимфатических узлов.

Примечание: 1 – шейка матки, очаг накопления; 2, 3 – сторожевые лимфоузлы

Fig. 1 Single-photon emission tomography of lymph nodes.  
Notes: 1 – cervix, focus of accumulation; 2, 3 – sentinel lymph nodes detected during SPECT

СЛУ выполнялась оперирующим хирургом после вскрытия забрюшинного пространства с помощью гамма-зонда RadPointer-гамма (Швейцария) путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах [16]. Используемый РФП за счет своей структуры не перераспределяется по лимфатическому коллектору, а фиксируется только в СЛУ (рис. 2). Сторожевые лимфатические узлы маркировались и направлялись на экспресс-цитологическое исследование, где проводилось ультрастадирование, заключающееся в увеличении количества серийных срезов. После удаления узлов выполняли повторное сканирование областей, которые потенциально могли содержать СЛУ – для исключения других точек интенсивного накопления РФП. По результатам срочного цитологического исследования удаленных СЛУ метастатического поражения не

выявлено. Далее выполнена тазовая лимфодиссекция в стандартном объеме, включающем удаление групп наружных и внутренних подвздошных и группы общих подвздошных лимфатических узлов. После лимфодиссекции осуществлена экстрафасциальная экстирпация матки с придатками. Весь удаленный материал, в том числе СЛУ, подвергли плановой гистологической обработке.

Макропрепарат: на разрезе задняя стенка матки истончена, практически отсутствует мышечный слой, всю полость занимает узловое образование, исходящее из передней стенки с распространением на маточные углы, в центре образования – крошащаяся опухолевая ткань. Лимфоузлы – до 1,0 см, с обеих сторон, типичного строения. Гистологическое исследование (7.06.17): эндометриоидная аденокарцинома с участками умеренной и низкой дифференцировки, с инвазией до 2/3 толщи миометрия. По линии резекции опухоли нет. В лимфоузлах – очаговый фиброз. Послеоперационный диагноз – рак эндометрия T1bN0M0.

Послеоперационный период протекал гладко. Учитывая стадию заболевания, размер опухоли, возраст больной, после консультации радиолога решено провести курс лучевой терапии в соответствии с рекомендациями NCCN Guidelines (Endometrial Carcinoma Version 1.2018). С 22.06.17 по 28.07.17 курс лучевой терапии в стандартном режиме – дистанционный компонент на аппарате ЛУ-6МЭВ с КТ-разметкой, дозиметрическое планирование по системе «Xi0» в СОД 46,0 Гр, дозиметрическое планирование по системе «HD Plus». При последующем наблюдении проводилось контрольное обследование каждые 3 мес.

При контрольном УЗИ органов малого таза и брюшной полости в мае 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания: метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов (ЛУ) слева в виде гипохогенных солидных образований, размерами от 11 мм до 40×26 мм. В брюшной полости – свободная жидкость в небольшом количестве, преимущественно межкишечно и подпеченочно.

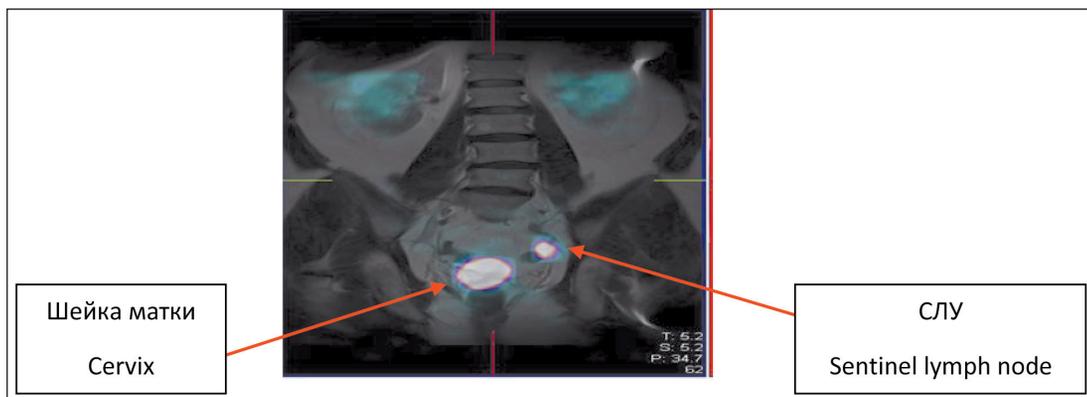


Рис. 2. Диагностика сторожевых лимфоузлов  
Fig. 2. Detection of sentinel lymph nodes

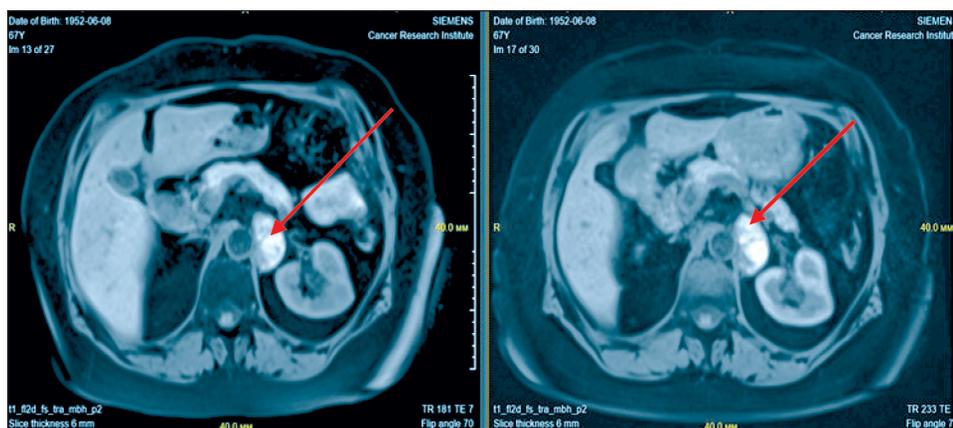


Рис. 3. КТ метастатических парааортальных лимфоузлов  
Fig. 3. CT image of metastatic paraaortic lymph nodes

Больная отмечала появление болевых ощущений, вздутия в верхней половине живота, потерю веса за последние 2 мес. Безрецидивная выживаемость составила 24 мес.

С мая по июль 2019 г. проведено 3 курса химиотерапии (ХТ) по схеме паклитаксел + цисплатин в дозах 310/120 мг соответственно. Лечение осложнялось повышением уровня креатинина на 30–40 % от верхней границы нормы. Проводилась коррекция леспепфаном, курантилом, спазмолитиками. После 3 курсов ХТ по данным инструментальных методов выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания: метастатическое поражение легких, аксиллярных ЛУ справа, ЛУ ворот печени. Парааортальные ЛУ – без динамики. При этом среди поясничных лимфоузлов диагностировано 5 таргетных очагов (максимальный – 46×22 мм) и 8 нетаргетных очагов (рис. 3). В легких диагностирован один таргетный очаг, размером 13×16 мм и более 10 нетаргетных очагов. Также выявлен 1 таргетный очаг в аксиллярных лимфоузлах справа. Таким образом, сумма таргетных очагов составила 126 мм.

Учитывая прогрессирование заболевания, назначена химиотерапия доксорубицином в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, проведено 3 курса с 30.08.19 по 13.11.19. После чего вновь диагностировано прогрессирование заболевания. По данным МРТ в левых отделах таза на 40 мм выше культи влагалища и в 13 мм от наружных подвздошных сосудов появилось солидное образование, размерами 15×16×15 мм. Сумма опухолевых таргетных очагов – 157 мм. Отмечено увеличение суммы очагов более чем на 20 %.

С декабря 2019 г. пациентка переведена на схему авастин + оксалиплатин в дозах – 7,5 мг/кг и 130 мг/м<sup>2</sup> соответственно. Проведено 8 курсов III линии полихимиотерапии, 2 курса – в монорежиме оксалиплатином в связи с появлением гипертонических кризов. В июле 2020 г. диагностирована отрицательная динамика: метастаз в левой доле печени (19×14 мм), распад максимального метастатического парааортального лимфоузла,

увеличение метастатического очага в брюшной полости. Для решения вопроса о дальнейшем лечении проведена оценка статуса системы MMR. Выявлено отсутствие дефицита белков MMR – pMMR (proficient), на основании чего назначена комбинация пембролизумаба и ленватиниба. С сентября 2020 г. и до настоящего времени получила 5 курсов пембролизумаба в дозе 200 мг, 1 раз в 3 нед и ленватиниба – 20 мг/сут.

По данным литературы, наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, получающих ленватиниб и пембролизумаб, являются слабость (65 %), мышечно-скелетная боль (65 %), артериальная гипертензия (65 %), диарея (64 %), снижение аппетита (52 %), гипотиреоз (51 %). У нашей пациентки из перечисленных нежелательных явлений отмечалось повышение артериального давления до 180–200 мм рт. ст., что требовало назначения дополнительной коррекции проводимой гипотензивной терапии. Самоконтроль вне стационара пациенткой проводится регулярно, целевые уровни артериального давления составляли 140/80 мм рт. ст. Согласно алгоритмам антигипертензивной терапии у пациентов, получающих ленватиниб, в качестве препаратов выбора используется комбинация ингибиторов АПФ, б-блокаторов, антагонистов кальция и тиазидных диуретиков [17]. Во время лечения, помимо стандартных лабораторных показателей, проводится мониторинг ЭКГ, показателей электролитов, функции щитовидной железы. Для терапии ленватинибом характерно повышение креатинина в 80 % случаев. Однако в представленном случае гиперкреатининемия появилась после химиотерапии I линии препаратами платины. В настоящее время уровень креатинина не увеличивается, оставаясь стабильным в пределах 115–128 мкмоль/л. По данным дополнительных методов исследования наблюдается стабилизация процесса в течение 5 мес. Несмотря на обширную генерализацию процесса, иммунотерапию пациентка переносит удовлетворительно с минимальным количеством

нежелательных явлений. Поскольку альтернатива проводимому лечению отсутствует, мы возлагаем надежды на данную комбинацию препаратов, рассчитывая увеличить продолжительность жизни больной при удовлетворительном качестве.

### Заключение

По немногочисленным данным литературы, совместное использование пембролизумаба и леватиниба у больных с метастатическим РЭ, лекарственное лечение у которых ограничено, позволяет достигнуть объективного ответа при контролируемых нежелательных явлениях и увеличении срока жизни. Программа клинических исследований III фазы комбинации леватиниб + пембролизумаб при раке эндометрия продолжается. В настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-775 по оценке эффективности терапии данными препаратами в сравнении со стандартной химиотерапией при лечении рецидивов рака тела матки после первой линии системной терапии препаратами платины. Исследование МК-7902-001

(LEAP-001) посвящено сравнительной оценке эффективности лечения комбинацией леватиниб + пембролизумаб с первой линией химиотерапии препаратами паклитаксел + карбоплатин при персистирующем, рецидивирующем или метастатическом раке эндометрия. В настоящее время проводится набор кандидатов. Для назначения комбинации леватиниб + пембролизумаб необходимо наличие таких факторов, как проведенный курс системной химиотерапии, отсутствие необходимости в лучевой терапии или хирургическом лечении, а также отсутствие MSI-H/dMMR. Такие факторы, как стадия заболевания, гистологический тип, степень злокачественности и число рецидивов, значения не имеют. Следует отметить, что доля больных РЭ со стабильным статусом MMR остается достаточно высокой, и для них комбинированная терапия леватиниба с пембролизумабом является перспективным методом лечения, что отражает представленный клинический случай, а также подтверждает необходимость исследования системы MMR при эндометриодном раке.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Waki K., Yokomizo K., Kawano K., Tsuda N., Komatsu N., Yamada A. Integrity of plasma cell-free DNA as a prognostic factor for vaccine therapy in patients with endometrial cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021 Feb; 14(2): 29. doi: 10.3892/mco.2020.2191.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. de Haydu C., Black J.D., Schwab C.L., English D.P., Santin A.D. An update on the current pharmacotherapy for endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(4): 489–99. doi: 10.1517/14656566.2016.1127351.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan; 68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan; 69(1): 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D., Akbani R., Liu Y., Shen H., Robertson A.G., Pashtan I., Shen R., Benz C.C., Yau C., Laird P.W., Ding L., Zhang W., Mills G.B., Kucherlapati R., Mardis E.R., Levine D.A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
7. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюляндин С.А. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019; 9(4): 59–69. [Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюляндин С.А. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant Tumours*. 2019; 9(4): 59–69. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.
8. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016 Nov; 22(11): 1342–1350. doi: 10.1038/nm.4191.
9. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2073–87. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
10. Ta R.M., Hecht J.L., Lin D.I. Discordant loss of mismatch repair proteins in advanced endometrial endometrioid carcinoma compared to paired primary uterine tumors. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec; 151(3): 401–406. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.012.
11. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L., Romeo M., Bratos R., Brose M.S., DiSimone C., Messing M., Stepan D.E., Dutcus C.E., Wu J., Schmidt E.V., Orłowski R., Sachdev P., Shumaker R., Casado Herraez A. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Sep; 38(26): 2981–92. doi: 10.1200/JCO.19.02627.
12. Тюляндин С.А. Новая эффективная комбинация для лечения рака эндометрия [Интернет]. URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/04/20-1> (дата обращения: 01.02.2020). [Тюляндин С.А. An effective new combination for the treatment of endometrial cancer [Internet]. URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/04/20-1> (cited: 02.01.2020)].
13. Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalici J., Cantrell L., Schuler K., Hanna R.K., Method M., Ade M., Ivanova A., Boggess J.F. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRE trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): 384–92. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2.
14. Holloway R.W., Gupta S., Stavitski N.M., Zhu X., Takimoto E.L., Gubbi A., Bigsby G.E., Brudie L.A., Kendrick J.E., Ahmad S. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol*. 2016; 141(2): 206–10. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.018.
15. Wang L., Liu F. Meta-analysis of laparoscopic sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Sep; 298(3): 505–510. doi: 10.1007/s00404-018-4845-y.
16. Очиров М.О., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Молчанов С.В., Чуруксаева О.Н., Кишкина А.Ю. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при гинекологическом раке. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(5): 45–51. [Ochirov M.O., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G., Chernyshova A.L., Villert A.B., Molchanov S.V., Churuksaeva O.N., Kishkina A.Yu. The first experience of using laparoscopic gamma probe for intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in gynecological cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17(5): 45–51. (in Russian)].
17. Румянцев П.О., Романов И.С., Мудунов А.М., Шаварова Е.К., Слащук К.Ю., Волкова М.И., Исаев П.А., Шатохина Е.А. Бородавина Е.В. Персонализированная терапия леватинибом (Ленвима®). Методическое пособие для врачей. 14 с. [Rumjancev P.O., Romanov I.S., Mudunov A.M., Shavarova E.K., Slashuk K.Ju., Volkova M.I., Isaev P.A., Shatohina E.A., Borodavina E.V. Personalized therapy with lenvatinib (Lenvima®). Methodological guide for doctors. 14 p. (in Russian)].

Поступила/Received 03.02.2021

Принята в печать/Accepted 05.02.2021

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чуруксаева Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4769-0636. ORCID: 0000-0003-3439-8830. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579. E-mail: ChuruksaevaON@mail.ru.

**Коломиец Лариса Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

**Виллерт Алиса Борисовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-код: 1975-0042. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Чуруксаева Ольга Николаевна**: анализ научной работы, написание черновика рукописи.

**Коломиец Лариса Александровна**: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Виллерт Алиса Борисовна**: анализ научной работы, написание черновика рукописи.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Olga N. Churuksaeva**, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Gynecologic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3439-8830. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579.

**Larisa A. Kolomiets**, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

**Alisa B. Villert**, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: avillert@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Larisa A. Kolomiets**: research supervision, drafting of the manuscript.

**Olga N. Churuksaeva**: study conception and design, critical revision for important intellectual content.

**Alisa B. Villert**: research supervision, drafting of the manuscript.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*