



*А.А. Мусаелян^{1,2}, А.Г. Иевлева³, Е.А. Отраднава³, А.М. Дегтярев⁴,
 И.А. Зарембо¹, Е.Н. Имянитов³, С.В. Орлов^{1,2}*

Предикторы эффективности иммунотерапии при раке тела матки

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБНУ «НИИ НП», г. Сочи
³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
⁴ГБУЗ ОД № 2, г. Сочи

Рак тела матки (РТМ) занимает одну из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости у женского населения. При этом до четверти всех случаев РТМ представлены распространенным процессом, при котором до недавнего времени отсутствовали эффективные подходы к лечению после прогрессирования заболевания на стандартной химиотерапии. Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) позволили значительно расширить терапевтические опции для этой группы пациентов. Несмотря на то, что терапия ИКТ при РТМ продемонстрировала многообещающие результаты, данное заболевание является гетерогенным, что обуславливает важность изучения потенциальных предикторов эффективности лечения. В обзорной статье представлены данные о молекулярных основах ключевых предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию при РТМ и их клиническом значении при рецидивирующем и метастатическом заболевании.

Ключевые слова: рак тела матки; иммунотерапия; микросателлитная нестабильность; мутационная нагрузка опухоли; PD-L1

Для цитирования: Мусаелян А.А., Иевлева А.Г., Отраднава Е.А., Дегтярев А.М., Зарембо И.А., Имянитов Е.Н., Орлов С.В. Предикторы эффективности иммунотерапии при раке тела матки. Вопросы онкологии. 2023;69(2):187–194. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-187-194

Введение

Рак тела матки (РТМ) — четвертое по частоте злокачественное новообразование у женщин, заболеваемость которым в последние десятилетия неуклонно возрастает [1]. В России прирост заболеваемости за 2010–2020 гг. составил 15,4 % [2]. Большая часть вновь диагностируемых случаев РТМ представляет собой локализованные формы с благоприятным прогнозом, однако у 15–25 % больных РТМ наблюдается рецидиви-

рующее или метастатическое заболевание, которое характеризуется низким показателем общей выживаемости (ОВ) [3]. Стандарт первой линии лечения больных распространенным РТМ включает платиносодержащую химиотерапию и гормонотерапию, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при этом составляет около 13 мес. [4]. Эффективные подходы к лечению после прогрессирования на указанных схемах терапии до недавнего времени отсутствовали [5].

В 2011 г. в клиническую практику была внедрена новая эффективная разновидность лечения — терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) [6]. Появление ИКТ привело к значительным изменениям в стандартах лечения многих солидных опухолей, включая рецидивирующий и метастатический РТМ [7]. Применение ИКТ позволило значительно увеличить показатели ОВ для некоторых типов злокачественных новообразований. Вместе с тем, до 80 % больных оказываются резистентными к проводимому лечению [8]. Кроме того, иммунотерапия также связана со значительной токсичностью и высокой стоимостью лечения [9]. Таким образом, эти ограничения обуславливают высокую актуальность поиска и изучения предиктивных маркеров ответа на ИКТ [9, 10]. Данный обзор посвящен основным предиктивным маркерам ответа на иммунотерапию при рецидивирующем или метастатическом РТМ.

Микросателлитная нестабильность

Микросателлиты представляют собой короткие (длиной 1–6 нуклеотидов), распределённые по всему геному повторяющиеся последовательности ДНК [11]. Эти участки подвержены мутациям из-за склонности фермента ДНК-полимеразы к «проскальзыванию» повторяющихся фрагментов во время репликации [12]. Накопление такого рода мутаций, т. е. уменьшение или увеличение числа микросателлитных повторов, называется микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI)

[13]. Причиной микросателлитной нестабильности в опухолях обычно становятся нарушения в системе репарации неправильно спаренных нуклеотидов (MMR- mismatch repair), которая в норме исправляет ошибки во вновь реплицированной ДНК [11, 14]. Дефект работы MMR может возникать вследствие наследственных либо соматических альтераций [10]. Наследственная мутация в одном из генов системы MMR, MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2, обуславливает аутосомно-доминантное заболевание — синдром Линча, также известный как наследственный неполипозный колоректальный рак [15]. Такие мутации являются причиной появления MSI лишь в 5 % случаев РТМ [16]. Основными причинами MSI при РТМ являются соматические эпигенетические нарушения — в первую очередь, гиперметилирование промотора MLH1, а также инактивация MSH2 или подавление экспрессии MMR с помощью микроРНК [10, 16, 17].

Опухоли с дефектами системы MMR характеризуются высокой частотой мутаций и, следовательно, потенциально большим количеством неоантигенов, которые могут распознаваться иммунной системой как чужеродные [18, 19]. В соответствии с высокой иммуногенностью опухолей с MSI, они обычно характеризуются высоким уровнем опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, включая цитотоксические Т-клетки [20]. Механизмом «уклонения» опухоли от уничтожения иммунной системой при этом служит активация иммуносупрессорных молекул, таких как лиганд рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1), а также регуляторных Т-клеток (Treg) [18]. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного

ответа PD1 и PD-L1 может служить ключевой терапевтической опцией в лечении значительной доли больных метастатическим РТМ, так как частота MSI у этой категории больных достигает 30 % [16, 21]. Ряд клинических испытаний ИКТ при РТМ с MSI действительно продемонстрировал многообещающие результаты. В двух исследованиях II фазы, которые включали 15 и 9 ранее леченных больных с РТМ, получавших анти-PD-1 терапию пембролизумабом, частота объективных ответов (ЧОО) составила 55 % и 56 % соответственно [22]. Во II фазе исследования KEYNOTE-158, которое включало 79 больных РТМ с MSI, получавших пембролизумаб во 2 и последующих линиях, ЧОО составила 48 %, при этом полный ответ был достигнут в 14 % случаев (n = 11) [23]. Медиана ВВП оказалась равна 13,1 мес., а медиана ОВ не была достигнута [23].

Показана эффективность применения другого анти-PD-1 антитела, ниволумаба, при наличии MSI: у 13 ранее леченных больных распространенным РТМ ЧОО оказалась равна 38,5 % (5/13), а у 7 пациентов было отмечено уменьшение размера опухоли по сравнению с исходным уровнем [24]. Исследование GARNET показало схожий показатель частоты достигнутых объективных ответов на фоне терапии анти-PD-1 антителом достарлимабом [25]. Исследование включало больных с распространенным РТМ, получавших ИКТ в монорежиме: 129 случаев с наличием MSI и 161 больной с микросателлит-стабильными опухолями (microsatellite stable, MSS) [25]. В MSS-позитивных случаях ЧОО составила 43,5 %, тогда как в случаях MSS — только 14,1 % [25].

Таблица 1. Основные предиктивные маркеры эффективности иммунотерапии при раке тела матки

Предиктивный маркер/ Predictive marker	Препарат/ Drug	Число пациентов/ Number of patients	Конечная точка/ Endpoint	Источник/ Source
MSI	Пембролизумаб	79	ЧОО — 48 % ВВП — 13,1 мес. ОВ — не достигнута	[23]
	Ниволумаб	13	ЧОО — 38,5 %	[24]
	Достарлимаб	129 MSI 161 MSS	ЧОО: при MSI 47 % vs. при MSS 3 %	[25]
	Дурвалумаб	36 MSI 35 MSS	ЧОО: при MSI 43,5 % vs. при MSS 14,1 % ВВП: при MSI 8,3 мес. vs. при MSS 1,8 мес. ОВ: при MSI не достигнута мес. vs. при MSS 12 мес.	[26]
	Пембролизумаб + ленаватиниб	11 MSI 94 MSS	ЧОО: при MSI 63,6 % vs. при MSS 36,2 % ОВ: при MSI не достигнута мес. vs. при MSS 16,4 мес.	[29]
	Пембролизумаб + ленаватиниб	65 MSI 346 MSS	ЧОО: при MSI 40,0 % vs. при MSS 30,3 %	[31]
TMB (в случаях MSS)	Достарлимаб	94- TMB-H 141- TMB-L	ЧОО: при TMB-H 45,5 % vs. при TMB-L- 12,1 %.	[25]

Примечания. MSI — microsatellite instability, микросателлитная нестабильность. MSS — microsatellite stable, микросателлитная стабильность. TMB — мутационная нагрузка опухоли. TMB-H — высокий уровень TMB. TMB-L — низкий уровень TMB. ЧОО — частота объективных ответов. ВВП — выживаемость без прогрессирования. ОВ — общая выживаемость.

В исследовании PHAEDRA, оценивающее эффективность анти-PD-L1 препарата дурвалумаба в 1 и последующих линиях, были включены больные с распространенным РТМ: 36 случаев с MSI, 35 — с MSS [26]. ЧОО в этих группах составила 47 % и 3 % соответственно (табл. 1). Медиана ВБП составила 8,3 мес. в когорте с MSI по сравнению с 1,8 мес. в когорте с отсутствием MSI [26]. Медиана ОВ не была достигнута при MSI по сравнению с 12 мес. при отсутствии MSS [26].

Несмотря на очевидное предиктивное значение феномена MSI, более половины пациентов с MSI-положительными опухолями не отвечают на лечение [26]. В пилотном исследовании II фазы было продемонстрировано, что тип молекулярного повреждения, приводящего к MSI, имеет значение для формирования чувствительности к ИКТ. Исследование включало 6 пациентов с наследственными или соматическими мутациями в генах системы MMR («Линч-подобный РТМ») и 18 случаев спорадического РТМ с гомозиготным метилированием промоторной области MLH1 [27]. ЧОО при лечении пембролизумабом составила 100 % при Линч-подобном РТМ, но только 44 % — в опухолях с метилированием MLH1 ($p = 0,024$), трехлетняя ВБП: 100 % против 30 % ($p = 0,017$), а трехлетняя ОВ 100 % против 43 % ($p = 0,043$) [27]. Интересно, что по сравнению с MSI-положительными РТМ, обусловленными гиперметилированием MLH1, при Линч-подобном РТМ наблюдался значительно более высокий уровень внутриопухолевой инфильтрации CD68+ макрофагами ($p = 0,022$), а также более высокий уровень мутационной нагрузки ($p = 0,0076$) [27]. Таким образом, необходим дальнейший поиск дополнительных предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию у больных распространенным РТМ с наличием MSI.

Комбинированная иммунотерапия при отсутствии MSI

Одним из путей преодоления первичной и приобретенной резистентности у пациентов с метастатическим РТМ является потенцирование иммунотерапии путем ингибирования VEGF-опосредованной иммунной супрессии [28]. В фазе Ib/II исследования KEYNOTE-146/Study111, которое включало 108 ранее леченных больных РТМ, изучалось потенцирование эффекта пембролизумаба с помощью антиангиогенного мультикиназного ингибитора ленватиниба [29]. Данная комбинация продемонстрировала хорошие результаты не только у пациентов с MSI, но и в отсутствие этого феномена. ЧОО составила 36,2 % у больных РТМ с MSS ($n = 94$) и 63,6 %

у больных с MSI-положительными опухолями ($n = 11$) (табл. 1) [29]. Медиана ОВ у больных с MSS опухолями равнялась 16,4 мес., а при MSI медиана ОВ не достигнута [29, 30].

Исследование III фазы KEYNOTE-775/Study309 подтвердило результаты KEYNOTE-146. В испытание были включены 827 ранее леченных больных распространенным РТМ, 697 MSI и 130 MSS случаев, которые были рандомизированы для получения комбинации пембролизумаба с ленватинибом ($n = 411$) либо монокимиотерапии ($n = 416$) [31]. Комбинированная иммунотаргетная терапия оказалась более эффективной, чем химиотерапия, в т. ч. и в группе пациентов без MSI. В частности, в когорте MSS случаев ЧОО составила 30,3 % при комбинированной терапии и 15,1 % при монокимиотерапии ($p < 0,0001$), медиана ОВ — 17,4 против 12 мес. ($p = 0,0001$) соответственно [31]. Несмотря на полученные результаты применения иммунотаргетной терапии при РТМ с отсутствием MSI, необходим поиск молекулярных детерминант эффективности проводимого лечения у группы больных, которые отвечают на эту комбинацию.

Другим подходом в усилении ответа на иммунотерапию является ее комбинирование с PARP-ингибиторами. Синергичный эффект обусловлен накоплением повреждений ДНК, вызванных ингибированием белка репарации PARP, которые приводят к увеличению экспрессии PD-L1 и, как следствие, потенцируют противоопухолевый ответ на ингибирование контрольных точек [32]. В исследовании DOMES, в котором изучалось применение анти-PD-L1 терапии дурвалумаба в сочетании с ингибитором PARP олапарибом, включены 54 больных распространенным РТМ, ранее получавших химиотерапию [32]. Показана хорошая переносимость комбинации, однако не достигнута первичная конечная точка ВБП ≥ 6 мес. у 50 % включенных в анализ больных [32]. Из-за неоднородности и отсутствия контрольной группы трудно оценить и сделать окончательные выводы о клинической эффективности. Также небольшой размер выборки служит ограничением для возможности проведения подгруппового анализа [32]. В свою очередь, добавление анти-VEGF антитела, бевацизумаба, к комбинации анти-PD-L1 терапии и PARP-ингибитора, продемонстрировало высокую эффективность [33]. В исследовании EndoBARR, включавшем 30 ранее леченных больных распространенным РТМ, ЧОО составила 42 %, а медиана ВБП и ОВ составила 5,3 и 13,3 мес. [33]. В случаях с MSI комбинированная терапия также оказалась наиболее эффективной: медиана ВБП достигла 11,9 мес. [33].

Комбинированная терапия может служить перспективным подходом в преодолении приобретенной резистентности к анти-PD-1/PD-L1 антителам у пациентов с метастатическим РТМ, ранее получавших моноиммунотерапию, однако результатов исследования, посвященных данному направлению, на момент написания статьи опубликовано не было [35].

Мутационная нагрузка опухоли

Ещё одним молекулярным параметром, связанным с повышенной вероятностью ответа на иммунотерапию, является мутационная нагрузка опухоли (ТМВ — tumor mutational burden), т. е. общее количество мутаций в опухолевом геноме [36, 37]. Высокий уровень ТМВ, как уже упоминалось ранее, наблюдается при MSI опухолях вследствие дефектов в системе MMR [37]. Помимо этого, чрезвычайно высокая частота мутаций наблюдается при т.н. «ультрамутантном» подтипе РТМ, обусловленном мутациями в гене POLE [40]. Мутации в экзонуклеазном домене этого гена нарушают точность репликации ДНК и встречаются примерно в 10 % РТМ [9]. Было показано, что POLE-положительные опухоли богаты инфильтрированы лимфоцитами и имеют высокую неоантигенную нагрузку [41]. Тем не менее, ТМВ также имеет ограничения в качестве биомаркера [42]. Например, известны мутации, инактивирующие важные компоненты системы презентации неоантигенов, которые могут препятствовать индукции иммунного ответа даже при высоком показателе ТМВ [43, 44]. Кроме того, не существует универсального определения высокого значения ТМВ [43].

Хотя большинство MSI-позитивных РТМ характеризуется высоким уровнем ТМВ, только 16 % опухолей с высоким ТМВ имеют MSI, что позволяет потенциально расширить показания для назначения иммунотерапии в монорежиме [39, 40]. В исследованиях KEYNOTE-158 и GARNET высокий уровень ТМВ (10 и более мутаций на 1 мегабазу ДНК) ассоциировался с хорошим ответом на ИКТ даже в когорте больных с MSS [45, 46]. В частности, в группе опухолей разных локализаций с высоким ТМВ, не связанным с MSI, ЧОО при лечении пембролизумабом оказалась равна 28 % (23/81), а при низком уровне ТМВ — 6 % (43/688) [45].

В исследовании GARNET при применении анти-PD-1 антитела достарлимаба при РТМ ЧОО у пациентов с высоким уровнем ТМВ и отсутствием MSI составила 45,5 % по сравнению с 12,1 % у пациентов с низким уровнем ТМВ (табл. 1) [25]. Следует отметить, что мутации в экзонуклеазном домене гена POLE были обнаружены в 5 случаях, в трёх из которых также

наблюдалась MSI. Объективный ответ на лечение был зафиксирован у двух из трёх больных с сочетанием MSI и мутаций POLE [25]. Таким образом, ТМВ может служить перспективным дополнительным маркером ответа на ИКТ при распространенном РТМ.

Экспрессия PD-L1

Активация иммуносупрессивного молекулярного пути с участием рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 — один из значимых механизмов избегания опухолями уничтожения собственной иммунной системой. Этот путь является основной мишенью современной иммунотерапии. При некоторых опухолевых локализациях была показана предиктивная ценность экспрессии белка PD-L1. В частности, у больных немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 в более чем 50 % опухолевых клеток применение пембролизумаба продемонстрировало значимое увеличение ОБ по сравнению с химиотерапией, что послужило поводом для одобрения препарата в первой линии у этой группы больных.

Для РТМ характерен наиболее высокий уровень экспрессии PD1 и PD-L1 среди опухолей женской репродуктивной системы: доля случаев с гиперэкспрессией этих белков составляет 40–80 % при эндометриоидном раке, 10–68 % при серозных опухолях, 23–69 % при светлоклеточных опухолях [47]. J. Pakish и соавт. также показали, что в опухолях с MSI отмечается более высокая экспрессия PD-L1 по сравнению со случаями без MSI [48]. Вместе с тем, многочисленные выполненные до сих пор исследования, оценивающие PD-L1 в качестве маркера ответа на ИКТ при РТМ, в целом не поддерживают предиктивную роль этого фактора [22, 25].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ)

Одним из перспективных маркеров эффективности ИКТ может служить степень инфильтрации опухоли лимфоцитами [49]. Это связано с тем, что под воздействием блокаторов контрольных точек иммунного ответа реактивируются предсуществующие в опухоли цитотоксические Т-лимфоциты, при этом наибольшее значение, как предполагается, имеют находящиеся внутри «гнезд» из опухолевых клеток иммунные элементы [50–52]. Высокая лимфоцитарная инфильтрация характерна для РТМ с MSI и с мутациями POLE [31, 47, 53, 54]. Примечательно, что характер инфильтрации при РТМ отличается в зависимости от типа повреждения в системе MMR: при синдроме Линча наблюдается

более низкое число макрофагов, увеличенное количество CD8+ клеток и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению со спорадическими опухолями с MSI, предполагая, что на иммунный ответ влияют механизмы, лежащие в основе микросателлитной нестабильности [55, 56]. Однако в настоящее время не было опубликовано результатов клинических исследований, посвященных изучению предиктивной ценности ОИЛ в качестве отдельного маркера либо в комбинации с другими маркерами при РТМ.

Заключение

Микросателлитная нестабильность пока является основным предиктивным маркером для иммунотерапии при РТМ. При РТМ с MSI эффективна монотерапия ИКТ, в то время как у больных с микросателлит-стабильными опухолями хорошие результаты показывает комбинация ИКТ и леватиниба. Другими перспективными маркерами ответа на иммунотерапию являются мутационная опухолевая нагрузка и количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов.

Вклад авторов

Мусаелян А.А.— разработка концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи.

Иевлева А.Г. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Отрадна Е.А., Дегтярев А.М. — сбор и обработка данных, редактирование статьи.

Имянитов Е.Н., Орлов С.В. — идея и разработка дизайна, сбор и обработка данных, научное редактирование статьи.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ 17-75-30027-Р.

ЛИТЕРАТУРА

1. Restaino S, Dinoi G, La Fera E, et al. Recurrent Endometrial Cancer: Which Is the Best Treatment? Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4176. doi:10.3390/cancers14174176.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021:252 [Каприн AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (illustrated). 2021:252. (In Russ.)].

3. Tronconi F, Nero C, Giudice E, et al. Advanced and recurrent endometrial cancer: State of the art and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;180:103851. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103851.
4. Neri M, Peiretti M, Melis GB, et al. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):2019-2032. doi:10.1080/14656666.2019.1654996.
5. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019. doi:10.3322/caac.21561.
6. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*. 2017;8:561. doi:10.3389/fphar.2017.00561.
7. Lei Y, Li X, Huang Q, Zheng X, Liu M. Progress and Challenges of Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Blockade. *Front Oncol*. 2021;11:609. doi:10.3389/fonc.2021.617335.
8. Puccini A, Battaglin F, Iaia ML, et al. Overcoming resistance to anti-PD1 and anti-PD-L1 treatment in gastrointestinal malignancies. *J Immunother Cancer*. 2020. doi:10.1136/jitc-2019-000404.
9. Mullen MM, Mutch DG. Endometrial tumor immune response: predictive biomarker of response to immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2019;25:2366–8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4122.
10. Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas KP, et al. Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Med (Warsaw, Poland)*. 2014;10:70–6. doi:10.1515/med-2015-0005.
11. Gilson P, Merlin J-L, Harlé A. Detection of microsatellite instability: state of the art and future applications in circulating tumour DNA (ctDNA). *Cancers (Basel)*. 2021;13:1491. doi:10.3390/cancers13071491.
12. Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, et al. Microsatellite instability in cancer: a novel landscape for diagnostic and therapeutic approach. *Arch Toxicol*. 2020. doi:10.1007/s00204-020-02833-z.
13. Kunitomi H, Banno K, Yanokura M, et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer (Review). *Oncol Lett*. 2017. doi:10.3892/ol.2017.6640.
14. Baretti M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018;189:45–62. doi:https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.004.
15. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016. doi:10.1038/nm.4191.
16. Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, et al. Microsatellite instability in endometrial carcinoma by immunohistochemistry, association with clinical and histopathologic parameters. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019. doi:10.31557/APJCP.2019.20.9.2601.
17. Vagios S, Doulgeraki T, Giannikaki E, Kavoura E, Papadimitriou C, Gakiopoulou H, et al. Could Mismatch Repair Status Serve as a Biomarker for Immunotherapy in Endometrial Carcinoma? *Anticancer Res* 2020;40:1669–1676. doi:10.21873/anticancer.14118.
18. Zhang P, Liu M, Cui Y, et al. Microsatellite instability status differentially associates with intratumoral immune microenvironment in human cancers. *Brief Bioinform*. 2021;22:bbaa180. doi:10.1093/bib/bbaa180.
19. Choi YY, Kim H, Shin S-J, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage

- II/III gastric cancer: post hoc analysis of the classic randomized controlled study. *Ann Surg.* 2019;270.
20. Yang G, Zheng R, Jin Z. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019. doi:10.1007/s00432-019-03053-4.
 21. 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.
 22. Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, et al. How immunotherapy modified the therapeutic scenario of endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.844801.
 23. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40:752–61. doi:10.1200/JCO.21.01874.
 24. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol.* 2020;38:214–22. doi:10.1200/JCO.19.00818.
 25. Oaknin A, Gilbert L, Tinker A V, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, singl. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e003777. doi:10.1136/jitc-2021-003777.
 26. Antill Y, Kok P-S, Robledo K, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A non-randomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002255. doi:10.1136/jitc-2020-002255.
 27. Roque DM, Bellone S, Siegel ER, et al. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). *J Clin Oncol.* 2021;39:5523. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5523.
 28. Taylor MH, Lee C-H, Makker V, et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38:1154–1163. doi:10.1200/JCO.19.01598.
 29. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:2981–92. doi:10.1200/JCO.19.02627.
 30. Cao W, Ma X, Fischer JV et al. Immunotherapy in endometrial cancer: rationale, practice and perspectives. *Biomark Res.* 2021;9:49. doi:10.1186/s40364-021-00301-z.
 31. Makker V, Colombo N, Casado Herr ez A, et al. O008/#785 A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: study 309/keynote-775. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:A4-A5. doi:10.1136/ijgc-2021-IGCS.8.
 32. Post CCB, Westermann AM, Boere IA, et al. Efficacy and safety of durvalumab with olaparib in metastatic or recurrent endometrial cancer (phase II DOME trial). *Gynecol Oncol.* 2022;165(2):223-229. doi:10.1016/j.ygyno.2022.02.025.
 33. Bradley WH, Hayes MP, Taylor N, et al. An open label, nonrandomized, multisite phase II trial combining bevacizumab, atezolizumab, and rucaparib for the treatment of previously treated recurrent and progressive endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:5510. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5510.
 34. Chen T-H, Chang PM-H, Yang M-H. Combination of pembrolizumab and lenvatinib is a potential treatment option for heavily pretreated recurrent and metastatic head and neck cancer. *J Chinese Med Assoc.* 2021;84. doi:10.1097/JCMA.000000000000497.
 35. Büttner R, Longshore JW, López-Ríos F, et al. Implementing TMB measurement in clinical practice: considerations on assay requirements. *ESMO Open.* 2019;4:e000442. doi:10.1136/esmoopen-2018-000442.
 36. Chelariu-Raicu A, Mahdi H, Slomovitz BM. Changing treatments paradigms and role of immunotherapy in recurrent endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022;34(1):28-35. doi:10.1097/GCO.0000000000000768.
 37. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017;9:34. doi:10.1186/s13073-017-0424-2.
 38. McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: an nrg oncology/gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2016;34:3062–8. doi:10.1200/JCO.2016.67.8722.
 39. Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2019;14:339–67. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043609.
 40. Yen T-T, Wang T-L, Fader AN, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39:26–35. doi:10.1097/PGP.0000000000000585.
 41. Socinski M, Velcheti V, Mekhail T, et al. LBA83 - Final efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2019;30:v919–20. doi:10.1093/annonc/mdz394.081.
 42. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018. doi:10.1002/cam4.1372.
 43. Jiang M, Peng W, Pu X, et al. Peripheral blood biomarkers associated with outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab and durvalumab monotherapy. *Front Oncol.* 2020;10:913. doi:10.3389/fonc.2020.00913.
 44. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019. doi:10.1093/annonc/mdz116.
 45. Prasad V, Addeo A. The FDA approval of pembrolizumab for patients with TMB >10 mut/Mb: was it a wise decision? *No. Ann Oncol.* 2020;31:1112–4. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.001.

46. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1353–65. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
47. Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chretien A-S, et al. Endometrial carcinoma: immune microenvironment and emerging treatments in immuno-oncology. *Biomed.* 2021;9. doi:10.3390/biomedicines9060632.
48. Pakish JB, Zhang Q, Chen Z, et al. Immune microenvironment in microsatellite-instable endometrial cancers: hereditary or sporadic origin matters. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4473–81. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2655.
49. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and POLE mutation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021;161:621–8. doi:10.1016/j.ygyno.2021.02.030.
50. Kojima YA, Wang X, Sun H, et al. Reproducible evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) using the recommendations of International TILs Working Group 2014. *Ann Diagn Pathol.* 2018;35:77–9. doi:10.1016/j.anndiagpath.2018.05.007.
51. Jung IK, Kim SS, Suh DS, et al. Tumor-infiltration of T-lymphocytes is inversely correlated with clinicopathologic factors in endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57:266–73. doi:10.5468/ogs.2014.57.4.266.
52. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24:235–51. doi:10.1097/PAP.000000000000162.
53. Voong KR, Feliciano J, Becker D, et al. Beyond PD-L1 testing-emerging biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med Vol 5, No 18 (September 2017) Ann Transl Med (Focus "Emerging Uses Biomarkers Lung Cancer Manag.* 2017. doi:10.21037/atm.2017.06.48.
54. Kim K-J, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells and CD8+ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers. *Hum Pathol.* 2014;45:285–93. doi:10.1016/j.humpath.2013.09.004.
55. Auguste A, Genestie C, De Bruyn M, et al. Refinement of high-risk endometrial cancer classification using DNA

damage response biomarkers: a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2018;31:1851–61. doi:10.1038/s41379-018-0055-1.

56. Meng Y, Yang Y, Zhang Y, et al. The role of an immune signature for prognosis and immunotherapy response in endometrial cancer. *Am J Transl Res.* 2021;13:532–48.

Поступила в редакцию 07.10.2022

Прошла рецензирование 25.01.2023

Принята в печать 16.02.2023

*A.A. Musaelyan^{1,2}, A.G. Iyevleva³, E.A. Otradnova³,
A.M. Degtyarev⁴, I.A. Zarembo¹, E.N. Imyanitov³,
S.V. Orlov^{1,2}*

Predictive markers of response to immunotherapy in uterine cancer

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation

²Research Institute of Medical Primatology, Sochi, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴ State Budgetary Healthcare Institution Oncological Dispensary No. 2 of the Ministry of Health of Krasnodar Territory, Sochi, the Russian Federation

Uterine cancer (UC) is one of the leading oncological diseases in women. In up to a quarter of all UC cases, the disease progresses after standard chemotherapy with no effective treatment options until recently. Immune checkpoint inhibitors (ICI) have significantly expanded therapeutic options for this group of patients. Although ICI therapy for UC has shown promising results, this disease is heterogeneous, emphasizing the importance of studying potential predictors of treatment effectiveness. The review article presents data on the molecular basis of key predictive markers of response to immunotherapy in UC and their clinical significance in recurrent and metastatic disease.

Keywords: uterine cancer; immunotherapy; microsatellite instability; tumor mutational burden; PD-L1

For citation: Musaelyan AA, Iyevleva AG, Otradnova EA, Degtyarev AM, Zarembo IA, Imyanitov EN, Orlov SV. Predictive markers of response to immunotherapy in uterine cancer. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):187–194. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-187-194

Сведения об авторах

**Мусаелян Арам Ашотович*, канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения №9 НИИ хирургии и неотложной помощи ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; мл. науч. сотр. лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «НИИ НП», Россия, 354376 Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>, a.musaelyan8@gmail.com.

Иевлева Аглая Геннадиевна, канд. мед. наук, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>, aglayai@inbox.ru.

Отраднова Екатерина Андреевна, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1978-8163>, [katya.otradnova@mail.ru](mailto:katy.a.otradnova@mail.ru).

Зарембо Ирина Александровна, заведующая онкологическим отделением №9 НИИ хирургии и неотложной помощи ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-0161>, zaremboi@mail.ru.

Дегтярев Алексей Михайлович, канд. мед. наук, врач-онколог, главный врач ГБУЗ ОД № 2, 354057, Краснодарский край, г. Сочи, Дагомысская ул., д.38; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>.

Имянитов Евгений Наумович, чл.-корр. РАН, д-р. мед. наук, проф., заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanitov.spb.ru.

Орлов Сергей Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р. мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИ НП», Россия, 354376 Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177; вед. науч. сотр. отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>, orloff-sv@mail.ru.

**Musaelyan Aram Ashotovich*, PhD (Med.), MD, Oncologist, Oncology Department No. 9, Research Institute of Surgery and Emergency Care, First Pavlov State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Research Institute of Medical Primatology; 177 Mira St., Veseloe, Sochi, Adler District, Krasnodar Territory, 354376, Russia; email: a.musaelyan8@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>.

Iyevleva Aglaya Gennadiyevna, PhD (Med.), Research Division of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, email: aglayai@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

Otradnova Ekaterina Andreevna, Research Division of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, email: katya.otradnova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1978-8163>.

Zaremba Irina Alexandrovna, PhD (Med.), Oncology Department No. 9, Research Institute of Surgery and Emergency Care First Pavlov State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia, email: zaremboi@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-0161>.

Degtyarev Alexey Mikhailovich, MD, PhD (Med.), Oncologist, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution Oncological Dispensary No. 2 of the Ministry of Health of Krasnodar Territory, 38 Dagomysskaya St., Sochi, Krasnodar Territory, 354057, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>.

Imyanitov Evgeny Naumovich, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS, Head of the Research Division of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, email: evgeny@imyanitov.spb.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Orlov Sergey Vladimirovich, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS, Director of the Research Institute of Medical Primatology; 177 Mira St., Veseloe, Sochi, Adler District, Krasnodar Territory, 354376, Russia; Leading Researcher of the Clinical Oncology Department at the First Pavlov State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia, email: orloff-sv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>.