

## Иммунотерапия у больных раком шейки матки

А.Г. Кедрова

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

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Иммунотерапия — терапия ингибиторами иммунных контрольных точек — показала хорошие результаты при лечении как солидных опухолей, так и гематологических злокачественных новообразований. Пациенты с ранее неизлечимыми заболеваниями получили длительные стабилизации заболевания и высокую частоту клинических ремиссий. В этом обзоре основное внимание уделяется клиническим преимуществам, наблюдаемым на сегодняшний день, и токсичности при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении больных раком шейки матки, способам улучшения прогнозирования и показаниям к иммунотерапии. Выбор биомаркеров для использования в прогнозировании ответа на иммунотерапию открывает новые возможности для точного отбора больных. Обзор методов иммунотерапии поможет клиницисту лучше ориентироваться в показаниях для сравнительно нового метода лечения, приведшего к революционным изменениям в стандартах лечения. Сегодня существует множество форм иммунотерапии, включая применение онколитических вирусов, лечение Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR), использование противораковых вакцин и адаптивную терапию Т-клетками, в частности, ингибиторами иммунных контрольных точек, 1 поколение которых включает моноклональные антитела, направленные против PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб), против PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) и против белка CTLA-4 (ипилиумаб).

**Ключевые слова:** иммунотерапия, рак шейки матки, ингибиторы иммунных контрольных точек, пембролизумаб

**Для цитирования:** Кедрова А.Г. Иммунотерапия у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):72–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-72-77



### Immunotherapy in patients with cervical cancer

A.G. Kedrova

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

Immunotherapy, also known as therapy with immune checkpoint inhibitors, has shown good results in the treatment of both solid tumors and hematological malignancies. Patients with diseases that were considered incurable earlier now have an opportunity for long-term disease stabilization and high frequency of clinical remissions. This review focuses on clinical benefits and toxicity profiles of immune checkpoint inhibitors used for cervical cancer, as well as on the ways to improve prognosis and indications for immunotherapy. Correct choice of biomarkers for predicting the response to immunotherapy will ensure more precise selection of patients. This review of immunotherapy methods aims to help clinicians with the indications for this relatively new treatment which has revolutionized treatment standards. Immunotherapy has many forms, including oncolytic virus therapy, chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR), cancer vaccines, and adoptive T-cell therapy, in particular, immune checkpoint inhibitors, first generation of which includes monoclonal antibodies against PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, and cemiplimab), against PD-L1 (atezolizumab, avelumab, and durvalumab), and against CTLA-4 protein (ipilimumab).

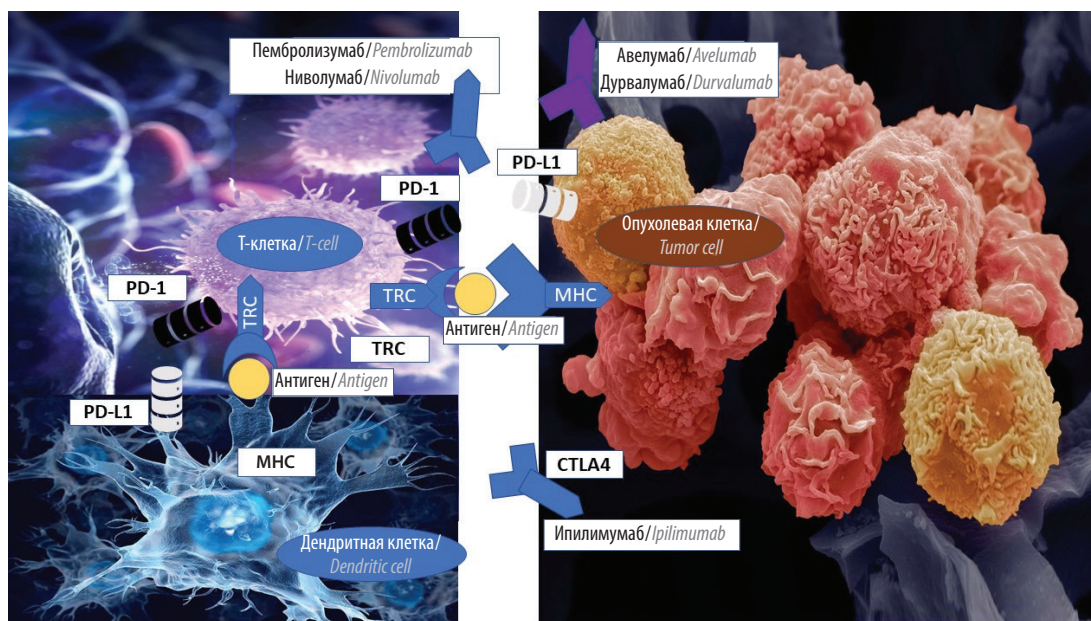
**Key words:** immunotherapy, cervical cancer, immune checkpoint inhibitors, pembrolizumab

**For citation:** Kedrova A.G. Immunotherapy in patients with cervical cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):72–77. (In Russ.).

#### Введение

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) привлекли значительное внимание благодаря впечатляющим результатам лечения широкого спектра типов опухолей, в том числе тех, которые когда-то считались трудными для лечения, включая

немелкоклеточный рак легкого и метастатическую меланому. Высокий клинический ответ и длительная выживаемость способствуют изменению парадигмы вариантов лечения. Кроме того, ИИКТ относительно хорошо переносятся, особенно по сравнению с цитотоксической химиотерапией [1].



Моноклональные антитела к коингибирующим иммунным контрольным точкам, усиливающие противоопухолевый иммунный ответ. Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с рецептором PD-1, блокируя его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, что освобождает заблокированный иммунный ответ. Пембролизумаб получил одобрение FDA в 2018 г. для лечения пациентов с рецидивами или метастатическим раком шейки матки, экспрессирующим PD-L1 при комбинированном показателе позитивности  $\geq 1$

*Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor, blocking its interaction with PD-L1 and PD-L2, which releases the blocked immune response. Pembrolizumab received FDA approval in 2018 for the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer expressing PD-L1 at combined positive score  $\geq 1$*

В этом обзоре будут обсуждаться текущие клинические данные, касающиеся ИИКТ в лечении рака шейки матки (РШМ), особенности токсичности, а также известные и потенциальные прогностические биомаркеры в назначении данной терапии.

#### Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака шейки матки

Выработанный эволюционно процесс отклонения опухолевых клеток от иммунного контроля путем исключения Т-клеток из своего микроокружения и включения других механизмов ухода от иммунного ответа может сегодня преодолеваться за счет лекарственной терапии.

Для подавления аутоиммунной активности на поверхности иммунцитов присутствуют несколько видов молекул, связанных с различными контрольными точками, при этом для активации Т-клеточного иммунного ответа необходимо соблюдение тонкого баланса коингибирующих и костимулирующих молекул и их лигандов. Остановка взаимодействий между коингибирующими рецепторами, такими как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок запрограммированной смерти клеток 1 (PD-1) или ген-3-лимфоцитарный активатор (LAG-3), и их лигандами может существенно активировать иммунный ответ на опухолевые клетки (см. рисунок). Экспрессия же PD-L1 часто повышена в клетках плоскоклеточного рака.

Иммунотерапия для лечения РШМ представляет особый интерес, поскольку развитие почти всех форм РШМ требует интеграции и персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ). Наличие в опухоли вирусных онкопротеинов обеспечивает иммунологически чужеродные антигены для нацеливания иммунной системы, и фактически большинство инфекций, вызываемых ВПЧ, устраняются спонтанно из-за этого. Однако в результате взаимодействия опухоли с иммунной системой может преобладать иммунная толерантность, что приводит к развитию рака [2]. Современные знания о механизме ВПЧ-инфекции, вирусной репликации и экспрессии вирусных онкогенов и капсидных белков привели к разработке профилактической вакцины [3]. Однако предварительные исследования с использованием ИИКТ в монорежиме не были столь успешными, при этом проводимые исследования показывают, что экспрессия PD-L1 и PD-1 коррелирует с прогрессированием и метастазированием опухоли, а применение ИИКТ продемонстрировало скромные ответы (табл. 1) [4–8].

Несмотря на то, что общий клинический ответ на терапию пембролизумабом был меньше, чем предполагалось, с учетом ограниченных терапевтических возможностей для пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием, зафиксированные длительные ответы у тех, кто отвечал на пембролизумаб (медиана — 9 мес) с положительным рецептором PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined

Таблица 1. Монорежим иммунотерапии при раке шейки матки

Table 1. Mono-immunotherapy for cervical cancer

| Автор/исследование<br>Author/study           | Модель пациента<br>Patient model                  | Препарат<br>Drug  | Результат<br>Outcome   |
|--|---|---|--|
| Chung et al., 2018, KEYNOTE 158 [11]         | PD-L1-рецидивная опухоль<br>PD-L1 recurrent tumor | Пембролизумаб<br>Pembrolizumab  | ЧО 14,6 %, эффект сохраняется 11,7 мес<br>PR 14.6 %; effect persists for 11.7 months |
| Frenel et al., 2017, KEYNOTE 028 [12]        | PD-L1-рецидивная опухоль<br>PD-L1 recurrent tumor | Пембролизумаб<br>Pembrolizumab  | ЧО 17 %, эффект сохраняется 6 мес<br>PR 17 %; effect persists for 6 months           |
| Lheureux et al., 2018 [13]                   | Рецидивная опухоль<br>Recurrent tumor             | Ипилимумаб<br>Ipilimumab  | ЧО 2,9 %<br>PR 2.9 %   |
| Hollebecque et al., 2017, CheckMate 358 [14] | Рецидивная опухоль<br>Recurrent tumor             | Ниволумаб<br>Nivolumab  | ЧО 5 %<br>PR 5 %   |
| Santin et al., 2018, NRG-GY002 [15]          | Рецидивная опухоль<br>Recurrent tumor             | Ниволумаб<br>Nivolumab  | ЧО 4 %<br>PR 4 %   |
| GOG 3016, NCT03257267 [16]                   | Рецидивная опухоль<br>Recurrent tumor             | Цемиплимаб (связывание PD-1-лигандов)<br>Cemiplimab (binding to PD-1 ligands) | Набор продолжается<br>Recruitment is ongoing   |

Примечание. ЧО – частичный ответ.

Note. PR – partial response.

positive score, CPS)  $\geq 1$ ), позволили FDA США оценить данный выигрыш и рекомендовать препарат для этих больных в июне 2018 г. [9]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять сложность и широту иммунного ответа при РШМ [10]. В связи с этим изучается вопрос об адоптивной Т-клеточной терапии.

Комбинированная терапия – ИИКТ + химиотерапия или лучевая терапия – широко изучается в настоящий момент. В этих исследованиях разрабатывается возможность добавления ИИКТ к системной химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин или цисплатин с бевацизумабом) при неоперабельном или рецидивирующем распространенном РШМ. Химиотерапия на основе препаратов платины может привести к гибели иммуногенных клеток, что уменьшит эффект, а комбинация с антиангиогенными препаратами может привести к гипоксии и также к подавлению иммунитета. Однако доклинически было показано, что комбинации антиангиогенных агентов с ИИКТ вызывают больше потенциальных противоопухолевых эффектов, чем предполагалось. Все текущие испытания комбинированной терапии РШМ касаются применения ингибиторов ангиогенеза или стандартной химиотерапии с ИИКТ или без них (табл. 2).

#### Токсичность при применении иммунотерапии

Профиль безопасности ИИКТ уникален для механизма действия и значительно отличается от такового при химиотерапии и таргетной терапии. Эти агенты работают, блокируя естественные тормозные пути

в иммунном ответе, позволяя иммунному ответу оставаться «включенным». Это нарушение регуляции иммунной системы может привести к неблагоприятным последствиям (токсичности), которые опосредуются иммунитетом, что дает специфические симптомы [19]. Точная патофизиология, лежащая в основе иммунных побочных реакций, неизвестна, но считается, что ИИКТ нарушают иммунологический гомеостаз [20]. При этом заслуживают внимания биологические отличия в применении CTLA-4 и PD-1, регулирующих активацию Т-клеток. CTLA-4 в первую очередь ослабляет раннюю (праймирующую) фазу активации Т-клеток в лимфоидной ткани, тогда как PD-1 преимущественно ослабляет активность Т-клеток в более поздней (эффекторной) фазе в периферической ткани [21]. В связи с этим имеются общие симптомы токсичности и индивидуальные отличия.

**Ингибиторы CTLA-4 (ипилимумаб).** Побочные эффекты обычно развиваются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала лечения. Наиболее частыми побочными эффектами ипилимумаба являются кожные аллергические реакции (зуд и сыпь), расстройства желудочно-кишечного тракта (колит и диарея), нарушения функции печени (аутоиммунный гепатит) и эндокринной системы (дисфункция щитовидной железы и гипопаратиреоз). Токсичность анти-CTLA-4 четко дозозависимая и по сравнению с токсичностью анти-PD-1/PD-L1 встречается чаще, выражена тяжелее и имеет тенденцию возникать раньше [22]. Несмотря на то, что ипилимумаб может применяться в качестве монотерапии, его



Таблица 2. Иммуноterapia в сочетании с химиотерапией при раке шейки матки

Table 2. Immunotherapy in combination with chemotherapy for cervical cancer

| Исследование<br>Study            | Модель пациента<br>Patient model  | Препарат<br>Drug  | Результат<br>Outcome  |
|----------------------------------|---|---|---|
| KEYNOTE 826,<br>NCT03635567 [17] | Первая линия терапии<br>First-line therapy  | Химиотерапия + пембролизумаб*<br>в сравнении с химиотерапией + пла-<br>цебо<br>Chemotherapy + pembrolizumab* vs.<br>chemotherapy + placebo                              | В процессе набора данных,<br>завершение в 2022 г.<br>Data processing is ongoing; will be<br>completed in 2022 |
| BEATcc,<br>NCT02921269           | Рецидивы и метастазы<br>рака шейки матки<br>Recurrent and metastatic<br>cervical cancer | Бевацизумаб + атезолизумаб<br>Bevacizumab + atezolizumab  | В процессе обработки данных<br>Data processing is ongoing   |
| FERMATA,<br>NCT03912415 [18]     | Первая линия терапии<br>First-line therapy  | Паклитаксел + цисплатин (или кар-<br>боплатин) + бевацизумаб + BCD-100<br>(анти-PD-1)<br>Paclitaxel + cisplatin (or carboplatin) +<br>bevacizumab + BCD-100 (anti-PD-1) | В процессе набора данных<br>Data collection is ongoing  |

\* В 1-й день каждого 21-дневного цикла участники получают внутривенную инфузию пембролизумаба 200 мг + химиотерапию по выбору исследователя (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин AUC5 с бевацизумабом 15 мг/кг или без него). Все виды лечения назначаются до прогрессирования заболевания или токсичности, до 35 циклов (примерно до 2 лет).

\* On day 1 of each 21-day cycle, participants receive an intravenous infusion of pembrolizumab 200 mg + investigator choice of chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> or carboplatin AUC5 with or without bevacizumab 15 mg/kg). All treatments are administered until disease progression or toxicity, for up to 35 cycles (up to approximately 2 years).

использование более эффективно в комбинациях, которые стали доступны. Комбинированная терапия анти-CTLA-4 и анти-PD-1 продемонстрировала наибольшую эффективность по сравнению с каждым отдельным препаратом, но обходится слишком дорого экономически. При этом увеличивается частота побочных эффектов, так, сочетание ингибиторов CTLA-4 с ингибиторами PD-1 или PD-L1 приводило к неблагоприятным событиям в 95 % наблюдений, а частота токсичности III или IV степени тяжести составляла 55 %.

**Ингибиторы PD-1/PD-L1.** Профиль безопасности блокады лиганда PD-1 аналогичен таковому при блокаде CTLA-4, но имеет менее серьезные побочные эффекты [18]. Одним из главных исключений является пневмонит. Лечение ингибиторами PD-1/PD-L1 связано с повышенным риском развития пневмонита, и когда ингибитор CTLA-4 комбинируется с ингибитором PD-1, риск увеличивается.

Большинство иммунных побочных реакций имеют легкую и среднюю степень тяжести и управляемы, если быть к ним готовыми. Поэтому всегда проводится предварительная оценка пациента, включающая определение функционального статуса, когнитивных возможностей, комплаентности, сопутствующих заболеваний, проведение скрининга на наличие аутоиммунных и инфекционных заболеваний, которые могут отрицательно повлиять на результаты лечения. Необходимо помнить, что спектр токсичности для ИИКТ может быть огромным, включая любую систему органов.

Чаще всего побочные эффекты затрагивают желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы, кожу и печень. Реже могут быть поражены центральная нервная система, сердечно-сосудистая, легочная, костно-мышечная и гематологическая системы [23]. Меры предосторожности и тактика зависят от степени тяжести побочных эффектов, так, при легкой форме побочные эффекты управляются консервативно, без необходимости прерывания лечения. Например, умеренная сыпь может эффективно лечиться с помощью местного кортикостероида с низкой и средней активностью, а зуд — с помощью местных или пероральных антигистаминных препаратов. Стойкая легкая или умеренная (I–II степени) токсичность требует введения низких или умеренных доз пероральных кортикостероидов (0,5–1,0 мг/кг) и отсрочки введения препарата. Тяжелые или опасные для жизни побочные эффекты (III–IV степени) требуют немедленной госпитализации, в некоторых случаях — интенсивной терапии, и быстрого начала введения высоких доз (1–2 мг/кг) внутривенных кортикостероидов и прекращения лекарственной терапии ИИКТ. Эндокринные иммунологические побочные реакции, или эндокринопатии, представляют наибольшую клиническую проблему, поскольку их симптомы могут быть неочевидными. Гипофизит и дисфункция щитовидной железы — наиболее распространенные из эндокринопатий. Обучение пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, является основным компонентом медицинской помощи.

Прогноз иммунотерапии в большинстве случаев солидных опухолей — уровень ответа до 30 %, но при этом имеются пациенты, у которых наблюдается стойкая ремиссия заболевания и излечимость. Чтобы повысить эффективность препаратов, исследователи фокусируют внимание на выявлении прогностических биомаркеров, включая экспрессию PD-L1, мутационную нагрузку опухоли (MSI-H, dMMD) и подписи профиля экспрессии иммунного гена (GEP).

В настоящее время PD-L1<sup>+</sup> является дополнительным маркером для применения пембролизумаба в качестве монотерапии. При рецидивах РШМ, в исследовании KEYNOTE 158 (NCT02628067), был получен ответ на лечение 16 % при CPS ≥ 1 и 0 % при CPS < 1. Необходимо отметить, что CPS ≥ 1 встречался у 83 % пациентов [11]. У 7 (21 %) пациентов был достигнут полный ответ на лечение при CPS ≥ 10. При других солидных опухолях определение PD-L1 в качестве прогностического биомаркера привело к ряду неоднозначных результатов. Не всегда отмечалась связь между экспрессией и онкологическим исходом. Существует много причин такого расхождения, включая использование различных анализов экспрессии, гетерогенность экспрессии PD-L1 в разных метастатических опухолях, нестандартность критериев, определяющих морфологическую вырезку, изменчивость типов клеток, по которым измеряется PD-L1. Например, исследования меланомы и почечно-клеточного рака показали, что измерение экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах было предиктором ответа на ИИКТ [24]. Изучение геномной нестабильности показало, что соматические мутации не обязательно приравниваются к образованию неоантигена, а только небольшая часть соматических мутаций приведет к транскрибированию пептидов, которые обрабатываются и представляются в молекулах основного комплекса гистосовместимости для распознавания Т-клетками. Гипотеза состоит в том, что чем больше мутаций в опухоли, тем выше вероятность появления нео-

антигенов, которые могут быть представлены на поверхности антигенпрезентирующих клеток, чтобы вызвать Т-клеточный ответ, поэтому высокая опухолевая мутационная нагрузка (tumour mutation burden, TMB) может влиять на вероятность генерации иммуногенных пептидов и приводить к лучшему ответу на ИИКТ. Несколько исследований показали, что экспрессия PD-L1 и TMB является независимым предиктором ответа. «Золотой стандарт» определения TMB — секвенирование всего экзома, которое позволяет удалить нормальные вариации зародышевой линии и оценивать соматические мутации по всему экзому. Однако этот метод не является широкодоступным, и в клинике используют коммерческие тесты секвенирования следующего поколения, которые оценивают только кодирующую область выбранных генов и используют базы данных для фильтрации нормальных вариаций зародышевой линии. Эти анализы могут варьировать, а валидация анализов для коммерческого использования является неудовлетворительной. Хотя анализы TMB еще не изучались проспективно при гинекологических раковых заболеваниях, оценка микросателлитной нестабильности (MSI-H) как компонента TMB была проанализирована и утверждена FDA США для применения пембролизумаба при любой солидной опухоли.

### Заключение

Иммунотерапия открыла новую эру для лечения рака, которая, как мы надеемся, распространяется и на женщин с гинекологическим раком. Накопление опыта и расширение знаний о побочных эффектах этого класса препаратов могут иметь решающее значение для расширения показаний к лечению и увеличения частоты использования пембролизумаба в клинической практике. В настоящее время продолжаются многие исследования II и III фазы как при местно-распространенном, так и при метастатическом РШМ, имеющие целью оценить иммунотерапию как единый агент или в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roberts K., Culleton V., Lwin Z. et al. Immune checkpoint inhibitors: Navigating a new paradigm of treatment toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13:277–88. DOI: 10.1111/ajco.12698.
2. Einstein M.H., Schiller J.T., Viscidi R.P. et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009;9:347–56. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70108-2.
3. Arbyn M., Xu L., Simoons C. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
4. Chung H.C., Schellens J.H.M., Delord J.-P. et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase 2 Keynote 158 study. *J Clin Oncol* 2018;36:5522.
5. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4:e173776. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3776.
6. Hollebecque A., Meyer T., Moore K.N. et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent

- or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *J Clin Oncol* 2017;35:5504.
7. Santin A., Deng W., Frumovitz M.M. et al. A phase II evaluation of nivolumab, a fully human antibody against PD-1, in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:5536.
8. Santin A., Deng W., Frumovitz M.M. et al. A phase II evaluation of nivolumab, a fully human antibody against PD-1, in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:5536.
9. FDA label for Pembrolizumab. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125514s014bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s014bl.pdf).
10. Stevanović S., Pasetto A., Helman S.R. et al. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer. *Science* 2017;356:200–5. DOI: 10.1126/science.aak9510.
11. Chung H.G., Ros W., Delord J.P. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Clin Oncol* 2019;37(17):1470–8. DOI: 10.1200/JCO.18.01265.
12. Frenel J.S., du Rusquec P., de Calbiac O. et al. Clinical utility of pembrolizumab in the management of advanced solid tumors: An evidence-based review on the emerging new data. *Cancer Manag Res* 2019;11:4297–312. DOI: 10.2147/CMAR.S151023.
13. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4(7):e173776. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3776.
14. Hollebecque A., Meyer T., Moore K. et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):5504–14. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.5504.
15. Santin A., Deng W., Frumovitz M. et al. A phase II evaluation of nivolumab, a fully human antibody against PD-1, in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer. *Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):5536–40. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.5536.
16. Tewari K.S., Vergote I., Oaknin A. et al. GOG3016/ENGOT-cx9: An open-label multi-national, randomized, phase 3 trial of cemiplimab, an anti-PD-1, versus investigator's choice chemotherapy in 2 line recurrent or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 9):ix79–86. DOI: 10.1093/annonc/mdy436.
17. Shapira-Frommer R., Alexandre J., Monk B. et al. KEYNOTE-826: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):5536–40. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.5536.
18. Efficacy and safety of BCD-100 (anti-PD-1) in combination with platinum-based chemotherapy with and without bevacizumab as first-line treatment of subjects with advanced cervical cancer (FERMATA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03912415>.
19. Rubin K.M., Kottschade L.A. Supportive care and management of treatment-related adverse effects from immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in melanoma. *J Adv Pract Oncol* 2018;9:57–71.
20. Huh W.K., Dizon D.S., Powell M.A. et al. ADXS11-001 immunotherapy in squamous or non-squamous persistent/recurrent metastatic cervical cancer. Results from stage I of the phase II GOG/ NRG0265 study. *J Clin Oncol* 2016;34:5516.
21. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158–68.
22. Kim H.D., Park S.H. Immunological and clinical implications of immune checkpoint blockade in human cancer. *Arch Pharm Res* 2019;42(7):567–81. DOI: 10.1007/s12272-019-01140-1.
23. Guo C.S., Sandhu A. Managing toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Forum* 2018;42:64–91.
24. Tang H., Liang Y., Anders R.A. et al. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest* 2018;128:580–8.

## ORCID автора / ORCID of author

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.