

Современные возможности применения иммунотерапии в лечении рака шейки матки

А.В. Тарасова¹, К.А. Ганина², М.А. Мешкова³, Ю.В. Соловьева², Е.Е. Иванова², Л.Н. Акимов²

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Кристина Алексеевна Ганина kristga@mail.ru

Рак шейки матки (РШМ) — 4-й по распространенности рак среди женщин во всем мире. Каждый год более чем у 500 тыс. женщин диагностируется РШМ, и это заболевание становится причиной 300 тыс. смертей во всем мире. Инфицирование вирусом папилломы человека является причиной РШМ в большинстве случаев. Болезнь в значительной степени возможно предотвратить путем проведения профилактической вакцинации. Примерно 90 % случаев РШМ диагностируются в странах с низким и средним уровнем дохода, где отсутствуют организованные программы скрининга и вакцинации против вируса папилломы человека. Особую группу при этом заболевании составляют пациентки, у которых развивается рецидивирующий/метастатический РШМ. На сегодняшний день наиболее перспективным направлением лекарственного лечения при данной патологии являются препараты, действующие на контрольные точки иммунитета — рецептор PD-1/лиганд PD-L1, которые используются опухолью для блокирования иммунной системы. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность применения ингибитора PD-1 пембролизумаба для лечения рецидивирующего/метастатического РШМ.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибитор PD-1, пембролизумаб, PD-1, PD-L1, биомаркеры

Для цитирования: Тарасова А.В., Ганина К.А., Мешкова М.А. и др. Современные возможности применения иммунотерапии в лечении РШМ. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):104–111. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-104-111.

Modern possibilities of using immunotherapy in the treatment of cervical cancer

A.V. Tarasova¹, K.A. Ganina², M.A. Meshkova³, Yu.V. Solovyeva², E.E. Ivanova²

¹Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

³P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Kristina Alekseevna Ganina kristga@mail.ru

Cervical cancer (CC) is the fourth most common cancer in women worldwide. Every year, more than 500,000 women are diagnosed with CC, and the disease leads to more than 300,000 deaths worldwide. Infection with the human papilloma-virus is the cause of CC in most cases. The disease is largely preventable through preventive vaccination. Approximately 90 % of CC cases are diagnosed in low-and middle-income countries where there are no organized human papilloma-virus screening and vaccination programs. A special group in this disease consists of patients who develop recurrent/metastatic CC. To date, the most promising direction of drug treatment for this pathology is drugs that act on the control points of immunity — the PD-1 receptor/PD-L1 ligand, which are used by the tumor to block the immune system. The article presents a clinical case demonstrating the efficacy of the PD-1 inhibitor pembrolizumab for the treatment of recurrent/metastatic CC.

Key words: immunotherapy, pembrolizumab, nivolumab, PD-1, PD-L1, biomarkers

For citation: Tarasova A.V., Ganina K.A., Meshkova M.A. et al. Modern possibilities of using immunotherapy in the treatment of cervical cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2): 104–111. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-104-111.

Несмотря на широкую распространенность и доступность программ популяционного скрининга, РШМ (РШМ) является одной из наиболее распространенных опухолей репродуктивных органов у женщин. Данная патология занимает 5-е место в структуре онкологической патологии женского населения России и ранговое 3-е место среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. При этом распространенность заболевания в 2019 г. составила 126 женщин на 100 тыс. населения. В настоящее время отмечаются негативные тенденции в отношении роста числа случаев с запущенными стадиями опухолевого процесса. Удельный вес РШМ, выявленного в распространенных III–IV стадиях, составил 32,1 % [1]. По данным всемирной онкологической базы данных GLOBOCAN, в 2018 г. стандартизированный показатель заболеваемости РШМ составил 17 на 100 тыс. женского населения. В структуре онкологической заболеваемости в мировой статистике РШМ занимает 4-е место (6,6 %), уступая раку молочной железы (24,2 %), колоректальному раку (9,5 %), раку легких (8,4 %). В структуре смертности в мире РШМ также занимает 4-е место и составляет 7,5 % случаев рака всех локализаций. РШМ – ведущая причина высокой смертности от онкологических заболеваний в 42 странах мира, большинство которых расположено на территории Африки и Юго-Восточной Азии [2].

Основной причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Наиболее онкогенны 16-й и 18-й подтипы ВПЧ, которые вызывают РШМ в 70 % случаев, и программы скрининга и вакцинации против ВПЧ стали эффективными стратегиями профилактики данного заболевания [3]. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома являются наиболее распространенными гистологическими подтипами, на которые приходится примерно 70 и 25 % всех случаев РШМ соответственно [4]. Более 70 % случаев ВПЧ-инфекции приходится на страны Африки к югу от Сахары [5]. Инфицированные ВПЧ женщины имеют более высокий риск развития РШМ, и в сравнении с неинфицированными женщинами РШМ у ВПЧ-положительных пациенток диагностируется в более раннем возрасте (15–49 лет) [6]. Рост заболеваемости РШМ в Южной Африке в период с 2001 по 2009 г. можно объяснить увеличением числа ВИЧ-инфицированных пациенток, которые наблюдались в течение этого периода, в связи с расширением общенационального охвата антиретровирусной терапией в стране, что привело к увеличению продолжительности жизни людей, живущих с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [6]. ВИЧ-инфекция вызывает у женщин с диагнозом РШМ серьезные проблемы, так, например, взаимодействие опухоли и ВИЧ может привести к дисфункции Т-клеток, повышенному риску развития нейтропении и реактивации латентных ин-

фекций во время системного лечения, трудностям в постановке диагноза из-за не связанной с раком лимфаденопатии и связанной с ВИЧ тромбоцитопении, что может увеличить осложнения хирургического вмешательства и химиотерапии [7].

На сегодняшний день стандартом хирургического лечения локализованных форм РШМ IB – IIA стадий является радикальная гистерэктомия C2 типа (по классификации D. Cibula 2011 г.) с тазовой лимфаденэктомией, позволяющая добиться высоких показателей 5-летней общей выживаемости (ОВ), достигающих 90 % [8]. Выбор тактики лечения пациенток с местнораспространенным РШМ до настоящего времени остается предметом дискуссий. Несмотря на ряд рандомизированных исследований, показавших значительное улучшение показателей выживаемости при сочетанной химиолучевой терапии, частота рецидивов заболевания остается на высоком уровне и достигает 40 %. При этом 5-летняя ОВ при метастатическом и рецидивирующем РШМ не превышает 15 % [9]. На сегодняшний день остается нерешенной проблема лечения пациенток с местным рецидивом и отдаленным метастазированием после первичного лечения. Данному вопросу посвящено несколько крупных рандомизированных исследований.

Так, в 2014 г. завершилось многоцентровое клиническое исследование III фазы GOG 204, проводимое Национальным институтом рака США (National Cancer Institute, NCI). В исследование было включено 513 пациенток с метастатическим РШМ, которым проводилась цисплатинсодержащая химиотерапия так называемыми дуплетами (цисплатин + паклитаксел, цисплатин + винорелбин, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + топотекан). Согласно результатам исследования, режим цисплатин (50 мг/м²) + паклитаксел (135 мг/м²) показал наибольшие преимущества в показателях выживаемости пациенток. Медиана ОВ при применении данной схемы химиотерапии составила 13 мес, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 6 мес, частота объективного ответа – 29 %, статистически значимых различий между группами не было выявлено. Также применение предложенной комбинации позволило существенно редуцировать частоту развития гематологических осложнений: анемии и тромбоцитопении [10]. В другом исследовании III фазы GOG 240 продемонстрировано увеличение ОВ за счет добавления к комбинации цисплатин/паклитаксел VEGF-ингибитора бевацизумаба. Медиана ОВ при применении данной схемы химиотерапии составила 17 мес, медиана времени до прогрессирования – 8,2 мес, а частота объективного ответа – 48 % [11].

Активное изучение механизмов уклонения опухолевых клеток от иммунологического надзора открыло возможность для бурного развития иммунотерапии

как потенциально нового вида лекарственной терапии. Было показано, что опухолевые клетки способны уклоняться от уничтожения иммунной системой путем экспрессии лигандов запрограммированной гибели клеток PD-L1/PD-L2, которые связываются с рецепторами PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток [12].

Как уже отмечалось, развитие РШМ является уникальным многоступенчатым процессом, ассоциированным с вирусной инфекцией. В ходе интеграции вирусной ДНК в эпителиальную клетку индуцируется онкогенная трансформация клеток шейки матки [13]. Длительное персистирование ВПЧ ведет к неконтролируемой экспрессии генов *E6* и *E7*, инактивирующих регуляторы клеточного роста p53 и pRB [14].

W. Yang и соавт. в своем исследовании одними из первых продемонстрировали, что экспрессия лигандов PD-L1/PD-L2 играет ключевую роль в ослаблении Т-клеточного иммунитета при диспластических процессах шейки матки, а также в повышении толерантности Т-лимфоцитов при хронических вирусных инфекциях. Авторы показали, что увеличение экспрессии рецепторов PD-1 на Т-лимфоцитах и дендритных клетках прямо коррелировало с увеличением степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) [15]. Экспрессия PD-L1 позволяет опухоли избежать разрушения клеток цитотоксическими Т-клетками, при этом значительная экспрессия PD-L1 чаще встречается при плоскоклеточном раке, чем при аденокарциноме [16]. К тому же стоит отметить, что ВПЧ-положительный статус линейно коррелирует с повышенной экспрессией PD-L1 [17, 18]. Лиганд PD-L1 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток РШМ, антигенпрезентирующих клеток и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TILs), в то время как большинство PD-1-положительных клеток были идентифицированы как Т-клетки при РШМ. Экспрессия PD-1 при РШМ наблюдается у 46,9–60,8 % пациенток [19, 20], но при этом редко – в гистологически нормальной ткани шейки матки [21]. Кроме того, PD-L1 может экспрессироваться на TILs, и это играет определенную роль в блокаде противоопухолевого ответа. Частота экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и TILs составила 59,1 и 47,0 % при исследовании образцов цервикального плоскоклеточного рака (squamous cell carcinoma, SCC) [21]. Полученные данные свидетельствуют о том, что как PD-L1, так и PD-1 широко экспрессируются в опухолевых клетках РШМ и строме, что указывает на потенциальные цели лечения ингибиторами PD-1/PD-L1.

Наряду с экспрессией PD-1 и PD-L1 у пациенток с РШМ имеются и другие иммуномодулирующие молекулы. Было показано, что на мононуклеарных клетках периферической крови пациенток с прогрессиру-

ющим РШМ увеличивается экспрессия CTLA-4 [22], который ингибирует стимулирующие сигналы, необходимые для полной активации Т-клеток после взаимодействия между рецептором Т-клеток и главным комплексом гистосовместимости на антигенпрезентирующей клетке, тем самым смещая иммунный ответ на более толерантный [23].

Хорошим примером другой молекулы, ингибирующей иммунитет, является ТИМ-3. ТИМ-3 – это поверхностный рецептор, который экспрессируется на Т-клетках (CD4 Th1, CD8 и Treg) и иммунных клетках врожденного иммунитета, таких как дендритные клетки. Он имеет 4 лиганда, основным из которых является галектин-9. ТИМ-3 маркирует наиболее дисфункциональные и иммуносупрессированные CD8⁺-клетки и экспрессируется совместно с PD-1 [24]. Было показано, что ТИМ-3 экспрессируется на Treg-клетках, и у небольшого числа больных РШМ ($n = 3$) при этом до 60 % TIL были CD4⁺ ТИМ-3⁺, что было значительно выше, чем для неинфильтрирующих Т-клеток [25]. Было показано, что эти CD4⁺ ТИМ-3⁺ Т-клетки значительно подавляют пролиферацию аутологичных CD8⁺ Т-клеток и экспрессируют высокие уровни CD25, Fox-P3, CTLA-4 и глюкокортикоид-индуцированного белка семейства факторов некроза опухоли (GITR).

Помимо того, что ТИМ-3 экспрессируется на Т-клетках, было также показано, что ТИМ-3 экспрессируется на опухолевых клетках. Экспрессия ТИМ-3 положительна в 15 % биоптатов хронического цервицита, в 50 % биоптатов CIN и в 65 % биоптатов РШМ [26]. Таким образом, при РШМ могут существовать множественные пути иммуномодуляции, позволяющие опухоли индуцировать иммуносупрессивное микроокружение.

Говоря об иммуномодуляции, необходимо также сказать об иммуногенном потенциале лучевой терапии (ЛТ), который развился за последние несколько десятилетий благодаря клиническим наблюдениям, доклиническим исследованиям и, в последнее время, перспективным исследованиям, как обсуждается здесь. ЛТ проводится по принципу механизма повреждения двухцепочечной ДНК, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. Наиболее хорошо реализованным путем радиационно-индуцированной клеточной летальности является митотическая катастрофа, хотя существуют альтернативные пути гибели клеток, включая апоптоз, некроз, аутофагию и старение. Все эти явления приводят к сложному взаимодействию между иммунной системой хозяина и микроокружением опухоли [27]. Активация противоопухолевого иммунитета с помощью ЛТ называется абскопальным эффектом. Этот эффект является редким, но интересным клиническим явлением, при котором регрессия опухоли происходит в отдаленном метастатическом очаге

или в очагах после ЛТ. Впервые об абскопальном эффекте было сообщено в клинической литературе в 1953 г. [28]. Этот эффект встречается редко: недавний систематический обзор выявил 46 случаев в медицинской литературе с 1969 по 2014 г. [29]. Среди гинекологических раковых заболеваний у одной пациентки с локальным распространенным РШМ, получавшей облучение органов малого таза и HDR-брахитерапию, был зарегистрирован абскопальный эффект [30]. Наблюдалась регрессия необработанных объемных парааортальных узлов.

Доклинические работы показали, что данный эффект опосредуется цитотоксическими Т-клетками и излучение может усиливать ответ за счет повышения иммуногенности опухоли [31]. ЛТ при воздействии на опухоль высвобождает ассоциированные с опухолью антигены (TaaS) и поврежденную ДНК, которые могут стимулировать выработку интерферона I типа (IFN-I) через циклическую GMP-AMP-синтазу (сGAS)/стимулятор генов интерферона (STING) в опухолевых клетках. Последующая секреция генов, стимулированных IFN-I и интерфероном (включая CXCL10), способствует рекрутированию и активации дендритных клеток. ЛТ также приводит к высвобождению связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs) и провоспалительных цитокинов, что приводит к созреванию и активации дендритных клеток. Также происходит усиление регуляции PD-L1 и MHC класса I на опухолевых клетках. Антигенпрезентирующие клетки мигрируют в лимфатические узлы, чтобы представить опухолевые неоантигены цитотоксическим Т-клеткам. Активированные Т-клетки индуцируют иммуногенную гибель опухолевых клеток, воздействуя на первичную облученную опухоль, а также на отдаленные метастатические участки [31]. Однако уровень PD-L1 повышается после облучения и химиотерапии, вызывая апоптоз Т-клеток и анергию при связывании с PD-1 и ограничивая иммунный ответ. Добавление анти-PD-1/PD-L1 блокирует это взаимодействие, способствуя синергическому противоопухолевому иммунитету [32].

Одним из препаратов иммунотерапии, оцененных для лечения пациенток с диагнозом РШМ, стал ниволумаб, который показал свою эффективность в исследовании CheckMate 358, которое включало применение ниволумаба, вводимого в дозе 240 мг внутривенно каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Все пациентки в этом исследовании ранее получали системную химиотерапию, причем 58 % получали 2 или более предшествующих методов лечения и 32 % получали ранее бевацизумаб. Пациентки были включены без учета экспрессии PD-L1 [33]. У 19 больных частота объективных ответов достигла 26,3 % независимо от экспрессии PD-L1 с уровнем контроля заболевания 68 %

[33]. Ответы наблюдались как в PD-L1-положительных, так и в PD-L1-отрицательных опухолях, в связи с чем было высказано предположение о том, что этот маркер может быть не нужен для ингибирования контрольной точки PD-1 при РШМ [33]. Однако следует отметить, что экспрессия PD-L1 оценивалась только на опухолевых клетках, поэтому выводы о влиянии данного показателя на эффективность терапии ниволумабом в указанном показании преждевременны, особенно с учетом малого числа пациенток, получивших терапию в рамках исследования. На сегодняшний день ниволумаб не одобрен для применения при РШМ ни FDA (Food and Drug Administration), ни Минздравом Российской Федерации.

Другим исследуемым в данном показании препаратом является пембролизумаб, который представляет собой гуманизированное антитело к рецептору PD-1. При связывании с PD-1 он блокирует взаимодействие данного рецептора с его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Так, В.Е. Howitt и соавт. определяли экспрессию белка PD-L1 методом флуоресцентной иммуногибридизации (FISH) на клеточной мембране плоского эпителия шейки матки и вульвы. По результатам исследования устойчивая экспрессия белка выявлена в 32 (67 %) случаях из 48. При этом в опухолевых клетках экспрессия белка достигала 95 %. Таким образом, авторы делают вывод о том, что белки, кодируемые ВПЧ, способствуют экспрессии лиганда PD-L1 в клетках плоского эпителия [34].

В одном из первых многоцентровых исследований II фазы KEYNOTE-158 представлены результаты лечения 98 пациенток с рецидивирующим и метастатическим РШМ. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка частоты объективного ответа согласно критериям RECIST 1.1, вторичной конечной точкой — оценка отдаленных результатов (показателей ОВ, ВБП). Критерии включения в исследование были следующими: морфологически подтвержденный РШМ, прогрессирование заболевания по данным обследования либо непереносимость 1 линии стандартной химиотерапии, статус ECOG 0–1. Пациентки получали пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед в течение 2 лет или до прогрессирования либо развития непереносимой токсичности. Частота объективного ответа составила 13,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,3–21,6) в общей популяции пациенток независимо от статуса PD-L1, при этом полный ответ был зафиксирован в 3 % случаев, а частичный ответ — в 10 %. Стабилизация заболевания отмечена в 17 % случаев. У всех пациенток с наличием объективного ответа отмечалась экспрессия PD-L1, определяемая как CPS ≥ 1 (комбинированный показатель с оценкой экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках по данным иммуногистохимического исследования). Медианы ВБП и ОВ составили 2,1 мес (95 % ДИ 2,0–

2,2) и 9,2 мес (95 % ДИ 7,9–13,4) соответственно. Связанные с лечением нежелательные явления отмечены у 65,3 % пациенток, при этом наиболее распространенными являлись гипотиреоз (10,2 %), снижение аппетита (9,2 %), утомляемость (9,2 %), диарея (8,2 %). У 11 % пациенток наблюдалось изменение гематологических показателей. Таким образом, в данном исследовании пембролизумаб продемонстрировал противоопухолевую активность и относительную лекарственную безопасность [35]. В 2017 г. были представлены данные исследования KEYNOTE-028, которые продемонстрировали результаты лечения пациенток с PD-L1-положительным статусом. Пациентки получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в течение 24 мес. Контрольное обследование с оценкой ответа проводилось каждые 8 нед в течение первых 6 мес, затем каждые 12 нед. У 4 (17 %) пациенток был отмечен частичный ответ, у 3 (13 %) – стабилизация заболевания. Связанная с лечением токсичность отмечена лишь у 5 (21 %) пациенток [36]. Опираясь на многообещающие результаты исследова-

ний KEYNOTE-158 и KEYNOTE-028, FDA разрешило использовать пембролизумаб у пациенток с распространенным или метастатическим РШМ с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне предшествующей химиотерапии. В настоящее время проводится исследование I фазы PAPA4A, в котором изучается сочетанное применение пембролизумаба, цисплатина и ЛТ.

Таким образом, в исследованиях II фазы пембролизумаб продемонстрировал перспективные результаты у пациенток с неблагоприятным прогнозом.

Ниже представлен собственный опыт лечения пациентки с распространенным (метастатическим) РШМ с полным ответом по критериям RECIST 1.1.

Клинический случай

Пациентка К., 43 лет, обратилась в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», где при клинко-инструментальном обследовании, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (рис. 1) был выставлен диагноз: РШМ. Метастазы

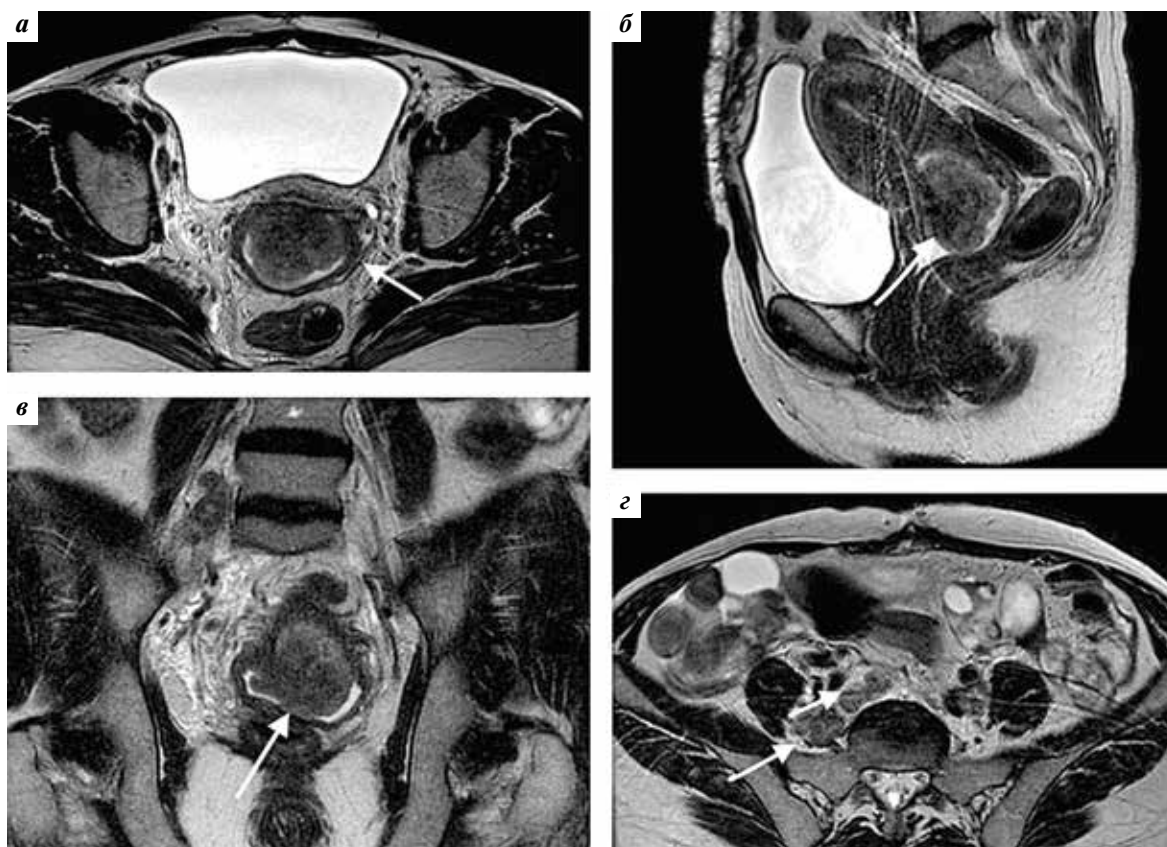


Рис. 1. Томограммы органов малого таза: а – аксиальная плоскость T2-взвешенных изображений (ВИ); б – сагиттальная плоскость T2-ВИ; в – коронарная плоскость T2-ВИ. Белыми стрелками указана шейка матки, на передней стенке которой определяется объемное образование размерами 36 × 32 × 41 мм. Опухоль распространяется за пределы матки; г – аксиальная плоскость T2-ВИ. Белыми стрелками указаны увеличенные лимфатические узлы размерами до 13 × 13 мм, расположенные по ходу подвздошных сосудов

Fig. 1. Magnetic resonance images of the pelvis: а – axial T2-weighted images (WI); б – sagittal T2-WI; в – coronal T2-WI. White arrows indicate the cervix, on the anterior wall of which there is a 36 × 32 × 41 mm formation. The tumor spreads beyond the uterus; г – axial T2-WI. White arrows indicate enlarged lymph nodes (up to 13 × 13 mm in size) located along the iliac vessels

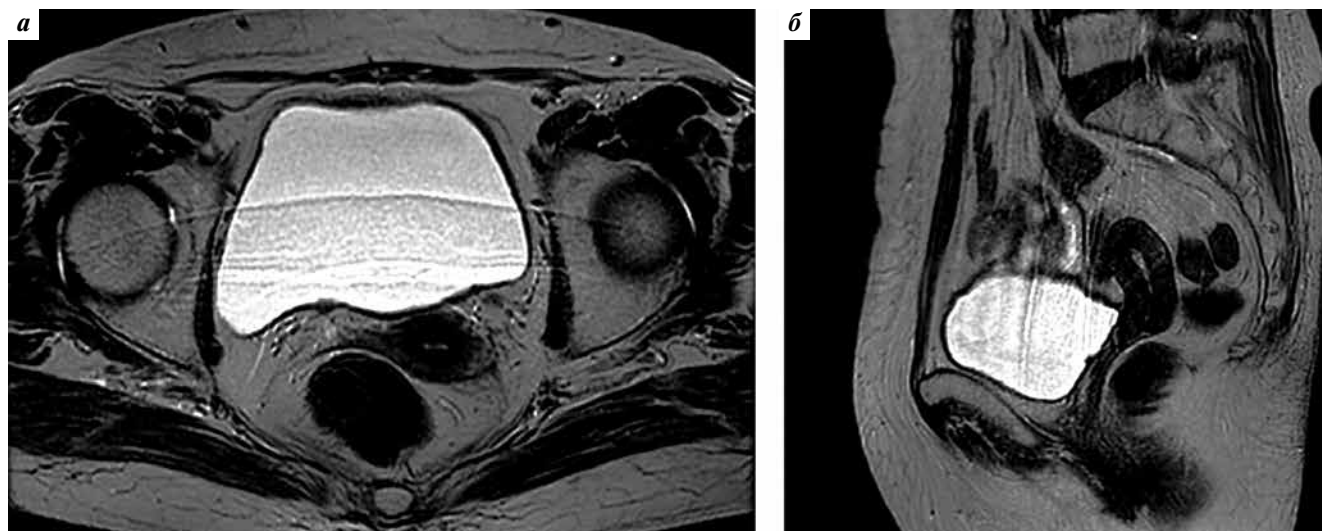


Рис. 2. Томограммы органов малого таза после завершения лекарственной терапии. Полный ответ опухоли: а — аксиальная плоскость T2-взвешенных изображений (ВИ); б — сагиттальная плоскость T2-ВИ

Fig. 1. Magnetic resonance images of the pelvis after the completion of pharmacotherapy. Complete tumor response: а — axial T2-weighted images (WI); б — sagittal T2-WI

в подвздошные лимфатические узлы. C53.1 сT2bN1M0, III стадия.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак G₂. Иммуногистохимическое заключение: положительная реакция в опухоли на MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 (опухоль без признаков микросателлитной нестабильности); положительная реакция на PD-L1 в 50 % опухолевых клеток (TC3), на 4 % иммунных клеток (IC1). Определена тактика лечения пациентки.

В марте 2017 г. начата полихимиотерапия (ПХТ) в режиме платинового дуплета (цисплатин + паклитаксел). Проведено 3 цикла ПХТ. При контрольном обследовании в мае 2017 г. по данным МРТ органов малого таза в области матки сохраняется объемное образование размером 41 × 36 × 44 мм (ранее — до 36 × 32 × 41 мм) с распространением за пределы матки, по ходу подвздошных сосудов сохраняются увеличенные лимфатические узлы размерами до 21 × 18 мм (ранее — до 13 × 13 мм), т. е. наблюдается прогрессирование заболевания. С июня по июль 2017 г. проведен курс дистанционной ЛТ (суммарная очаговая доза — 66 Гр). При контрольном обследовании в августе 2017 г. через 1 мес после завершения ЛТ по данным МРТ органов малого таза в области матки сохраняется объемное образование размером 49 × 38 × 46 мм (ранее, до начала ЛТ — до 41 × 36 × 44 мм) с распространением за пределы матки, по ходу подвздошных сосудов сохраняются увеличенные лимфатические узлы размерами до 26 × 21 мм (до начала ЛТ — 21 × 18 мм). Констатируется прогрессирование заболевания. В сентябре 2017 г. начата противоопухолевая терапия 2-й линии — иммунотерапия пембролизумабом. С сентября 2017 г. по август 2020 г. пациентке

выполнено 45 введений данного препарата. При контрольном обследовании от 19.08.2020 по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, признаков опухолевого процесса/прогрессирования не визуализируется. МРТ органов малого таза (рис. 2) от 09.12.2020: состояние после ПХТ и ЛТ, в процессе лекарственной терапии, объемных образований в области сканирования не выявлено. Таким образом, у пациентки был установлен полный ответ на проводимое лечение. К настоящему времени (май 2021 г.) пациентка получила 56 введений пембролизумаба — с сохраняющимся полным ответом, и продолжает получать назначенное лечение. Серьезных нежелательных явлений в процессе терапии не наблюдалось.

Описываемый клинический случай демонстрирует возможность применения иммунотерапии пембролизумабом с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Достижение и длительное сохранение полного ответа в описанной нами клинической ситуации, вероятно, связано с наличием гиперэкспрессии PD-L1 — в 50 % опухолевых клеток.

Таким образом, иммунотерапия злокачественных опухолей играет все большую роль в качестве нового терапевтического подхода к лечению целого ряда распространенных злокачественных опухолей. Основываясь на опубликованных результатах клинических исследований, а также на данных представленного клинического наблюдения, можно с уверенностью сказать, что пембролизумаб является препаратом выбора для терапии 2-й линии при лечении рецидивирующего и метастатического РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. С. 15, 16. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova O.A. Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. Pp. 15, 16. (In Russ.)].
- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;0:1–31. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013;382:889–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
- Small W.Jr., Bacon M.A., Bajaj A. et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer* 2017;123:2404–12. DOI: 10.1002/cncr.30667.
- UNAIDS. The gap report. Available at: http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaids-publication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf. DOI: 10.1002/ijc.31610.
- Olorunfemi G., Ndlovu N., Masukume G. et al. Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994–2012). *Int J Cancer* 2018;143:2238–49. DOI: 10.1002/ijc.31610.
- Ghebrey R.G., Grover S., Xu M.J. et al. Cervical cancer control in HIV-infected women: past, present and future. *Gynecol Oncol Rep* 2017;21:101–08. DOI: 10.1016/j.gore.2017.07.009.
- Мухтарулина С.В., Каприн А.Д. Причины развития дисфункций нижних мочевыводящих путей у больных инвазивным РШМ после радикальной гистерэктомии (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология 2016;3:137–41. [Mukhtarulina S.V., Kaprin A.D. The reasons for the development of dysfunctions of the lower urinary tract in patients with invasive cervical cancer after radical hysterectomy (literature review). *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2016;(3):137–41. (In Russ.)].
- Gao K., Ding L., Li L. Analysis of clinical efficacy of intensity-modulated radiation therapy and the prognosis factors in advanced cervical cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2014;49(1):30–5.
- Monk B.J. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649–55. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
- Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748.
- Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1974–82. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
- Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018.
- Serdar Aydın, Hande Nur Öncü, Dilek Sema. Diagnostic performance of immediate colposcopy among women with high-risk human papillomavirus (HPV) other than HPV 16/18 and normal cytology. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47(2):720–5. DOI: 10.1111/jog.14597.
- Yang W., Song Y., Lu Y.L. et al. Increased expression of programmed death (PD) 1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *Immunol* 2013;139(4):513–22. DOI: 10.1111/imm.12101.
- Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C. et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 2016;29:753–63. DOI: 10.1038/modpathol.2016.64.
- Liu C., Lu J., Tian H. et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus L6 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep* 2017;15:1063–70. DOI: 10.3892/mmr.2017.6102.
- Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD-L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol* 2015;28:1594–602. DOI: 10.1038/modpathol.2015.108.
- Meng Y., Liang H., Hu J. et al. PD-L1 expression correlates with tumor infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Cancer* 2018;9:2938–45. DOI: 10.7150/jca.22532.
- Feng Y.C., Ji W.L., Yue N., et al. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res* 2018;10:105–13. DOI: 10.2147/CMAR.S152232.
- Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol* 2017;30:577–86. DOI: 10.1038/modpathol.2016.221.
- Kosmaczewska A., Bocko D., Ciszak L. et al. Dysregulated expression of both the costimulatory CD28 and inhibitory CTLA-4 molecules in PB T cells of advanced cervical cancer patients suggests systemic immunosuppression related to disease progression. *Pathol Oncol Res* 2012;18:479e489. DOI: 10.1007/s12253-011-9471-y.
- Chambers C.A., Kuhns M.S., Egen J.G., Allison J.P. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Ann Rev Immunol* 2001;19:565e594. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.565.
- Anderson A.C. Tim-3: an emerging target in the cancer immunotherapy landscape. *Cancer Immunol Res* 2014;2:393e398. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0039.
- Yan J., Zhang Y., Zhang J.P. et al. Tim-3 expression defines regulatory T cells in human tumors. *PLoS One* 2013;8:e58006. DOI: 10.1371/journal.pone.0058006.
- Cao Y., Zhou X., Huang X. et al. Tim-3 expression in cervical cancer promotes tumor metastasis. *PLoS One* 2013;8:e53834. DOI: 10.1371/journal.pone.0053834.
- Lee L., Matulonis U. Immunotherapy and radiation combinatorial trials in gynecologic cancer: A potential synergy? *Gynecol Oncol* 2019;154:236–45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.255.
- Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234–41. DOI: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
- Abuodeh Y., Venkat P., Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016;40:25–37. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.001.
- Takaya M., Niibe Y., Tsunoda S. et al. Abscopal effect of radiation on toruliform para-aortic lymph node metastases of advanced uterine cervical carcinoma — a case report. *Anticancer Res* 2007;27:499–503.
- Rodriguez-Ruiz M.E., Vanpouille-Box C., Melero I. et al. Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends Immunol* 2018;39:644–55. DOI: 10.1016/j.it.2018.06.001.
- McCall N.S., Dicker A.P., Lu B. Beyond concurrent chemoradiation: the emerging role of PD-1/PD-L1 inhibitors in stage III lung cancer. *Clin Cancer Res*

- 2018;24:1271–6.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3269.
33. Naumann R.W., Hollebecque A., Meyer T. et al. Safety and efficacy of nivolumab && monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2825–34.
DOI: 10.1200/JCO.19.00739.
34. Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G. et al. Genetic basis for PD-L1 expression in squamous cell carcinomas of the cervix and vulva. *JAMA Oncol* 2016;2(4):518–22.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6326.
35. Chung H.C., Schellens J.H., 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(Suppl):abstr.5522.
DOI: 10.1200/JCO.18.01265.
36. Frenel J.S., le Tourneau C., O'Neil B. et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4035–41.
DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5471.

Вклад авторов

A.B. Тарасова: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
K.A. Ганина, Ю.В. Соловьева: написание текста статьи;
M.A. Мешкова, E.E. Иванова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.V. Tarasova: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
K.A. Ganina, Yu.V. Solovyeva: article writing;
M.A. Meshkova, E.E. Ivanova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

K.A. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.