

На правах рукописи



Пардабекова Олеся Анатольевна

**Ингибиторы контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с
распространенным раком шейки матки**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лядов Владимир Константинович

Официальные оппоненты:

Ульрих Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория репродуктивных технологий, заведующая лабораторией; центр компетенций «Онкофертильность», руководитель центра

Кедрова Анна Генриховна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства России», онкологическое отделение, заведующая отделением; Академия постдипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» октября 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Фатьянова Анастасия Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у женщин, для которого характерны высокие показатели заболеваемости и смертности, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была запущена программа для ускорения ликвидации РШМ как проблемы общественного здравоохранения, которая включает три основных принципа: вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), эффективный скрининг (мазок Папаниколау, тест на ВПЧ, кольпоскопия) и лечение предраковых заболеваний (G. Caruso et al., 2024). Несмотря на это, по данным GLOBOCAN 2022 РШМ является наиболее распространённым видом онкогинекологических заболеваний и занимает 8-е место в структуре онкологической заболеваемости (F. Bray et al., 2024).

В мире у 40–50% пациенток с РШМ выявляются ранние стадии, местно-распространенные – у 35–40% женщин, у 10–25% заболевших на момент диагностики имеются отдаленные метастазы (B.J. Monk et al., 2022). Общая 5-летняя выживаемость для всех стадий составляет 67%: 91% для ранней стадии, 60% для местно-распространенного заболевания и 19% для метастатического заболевания (R.L. Siegel et al., 2024).

Оперативное лечение и химиолучевая терапия (ХЛТ) являются основными методами лечения РШМ на ранних и, соответственно, местно-распространенных стадиях (С.В. Хохлова и др., 2025). Возможности терапии метастатического РШМ или при рецидивирующем заболевании после ХЛТ ограничены.

Степень разработанности темы исследования

Проведенные в последние годы клинические испытания с использованием таргетной терапии, конъюгированных моноклональных антител, иммунотерапевтических препаратов показали высокую эффективность в некоторых группах пациенток (M. Xu et al., 2025). Учитывая, что при РШМ нередко отмечается высокий уровень экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1), применение ингибиторов PD-1/PD-L1 является перспективным терапевтическим направлением (B.J. Monk et al., 2022). Так, исследование KEYNOTE-158 показало, что монотерапия пембролизумабом рецидивирующего или метастатического РШМ позволяет добиться медианы общей выживаемости (ОВ) 11 месяцев и частоты объективного ответа (ЧОО) 14,6% у PD-L1-позитивных пациенток (N. Colombo et al., 2021). Монотерапия другим анти-PD-1 препаратом ниволумабом в исследовании CheckMate 358 показала ЧОО 26%, а медиана ОВ достигла 21,6 мес. (A. Oaknin et al., 2024). Применение конъюгата тизотумаба ведотина по сравнению с химиотерапией продемонстрировало выигрыш в отношении медианы

ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также ЧОО, которые составили 11,5 месяцев, 4,2 месяца и 17,8%, соответственно (I. Vergote et al., 2024).

В качестве первой линии терапии на текущий момент применяется химиотерапия с включением платины, бевацизумаба и пембролизумаба, что обосновано результатами исследований GOG 240, где добавление бевацизумаба к химиотерапии привело к увеличению общей выживаемости с 13,3 до 17 мес., и KEYNOTE-826, в котором добавление пембролизумаба к стандартной терапии первой линии увеличило ОВ до 28,6 против 16,5 мес. (отношение рисков (ОР) 0.60 [95% доверительный интервал (ДИ), 0.49 - 0.74]). По результатам подгруппового анализа последнего исследования отмечено, что пациентки с PD-L1-негативной опухолью, с *de novo* метастатическим РШМ и в возрасте старше 65 лет не выигрывали от добавления пембролизумаба (K.S. Tewari et al., 2014; B.J. Monk et al., 2023). Учитывая умеренную ЧОО при добавлении ингибиторов PD-1/PD-L1 к стандартной цитотоксической терапии даже в группе PD-L1-позитивных опухолей, а также высокую стоимость иммунотерапии, поиск предиктивных биомаркеров представляет собой первостепенную задачу при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) в лечении РШМ. Помимо экспрессии PD-L1 изучаются такие факторы как микросателлитная нестабильность, мутационная нагрузка опухоли, опухоле-инфильтрирующие лимфоциты, параметры периферической крови и другие. Выявление надежных маркеров ответа на иммунотерапию позволит прогнозировать эффективность лечения в рутинной клинической практике и, следовательно, избежать ненужной иммуноопосредованной токсичности, а также снизить экономические затраты на лечение.

Таким образом, вариабельная частота и длительность ответа при использовании пембролизумаба для лечения распространенного РШМ, а также отсутствие надежных предикторов его эффективности в реальной клинической практике позволили нам сформулировать цель и задачи диссертационного исследования.

Цель и задачи исследования

Улучшение результатов лечения пациенток с распространенным раком шейки матки путем выявления клиничко-лабораторных и морфологических предикторов эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Для реализации поставленной цели сформулированы задачи диссертационного исследования:

1. Оценить эффективность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ.
2. Изучить безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ.

3. Проанализировать частоту встречаемости псевдопрогрессирования при применении ИКТИ у женщин с распространенным РШМ, а также показатели объективного ответа и выживаемости в данной группе пациенток.

4. Выявить клиничко-лабораторные и морфологические предикторы достижения объективного ответа или контроля над заболеванием в ходе терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета при распространенном РШМ.

5. Разработать прогностическую модель оценки эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ на основе анализа показателей выживаемости.

Научная новизна

1. В исследовании впервые в условиях реальной клинической практики проведена оценка эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета по показателям частоты объективного ответа, контроля над заболеванием, отдаленной выживаемости в группах пациенток с метакхронными метастазами РШМ, первично метастатическим процессом и локорегионарным рецидивом.

2. Впервые изучена частота неподтвержденного прогрессирования и псевдопрогрессирования при иммунотерапии распространенного РШМ, определена вероятность достижения объективного ответа в данной группе пациенток.

3. Впервые проведен комплексный анализ морфологических и клиничко-лабораторных предикторов эффективности иммунотерапии при распространенном РШМ, разработана прогностическая модель оценки эффективности ИКТИ в данной группе пациенток.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с рецидивирующим и метастатическим раком шейки матки в реальной клинической практике.

Установленные в ходе исследования клиничко-лабораторные и морфологические предикторы эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета позволят выделить оптимальную группу пациенток для иммунотерапии, что повысит эффективность и безопасность лечения.

Методология и методы исследования

По дизайну данное исследование является нерандомизированным ретроспективным многоцентровым открытым контролируемым. В период с января 2018 г. по сентябрь 2025 г. было

набрано в исследование 96 пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, получавших анти-PD-1-терапию (пембролизумаб) на базе онкологических отделений российских центров: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ»), Клиническая больница МЕДСИ, ООО «Московский центр восстановительного лечения», ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер».

Первичной конечной точкой исследования является частота объективного ответа (ЧОО); вторичными - время до развития объективного ответа и длительность ответа, контроль над заболеванием (КНЗ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).

ОВ определялась от даты начала лечения пембролизумабом до даты последнего наблюдения, смерти или окончания исследования. ВБП рассчитывалось от даты начала терапии пембролизумабом до даты прогрессирования, смерти, даты последнего контакта или окончания исследования. Если пациентка выбывала из-под наблюдения, то оценка проводилась по дате последнего контакта. Анализ выживаемости осуществлялся по методу Каплана-Мейера и методу регрессии Кокса. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При помощи критерия хи-квадрат Пирсона производилось сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности. Критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера использовался для оценки взаимосвязи между категориальными переменными. Мы проводили однофакторный и многофакторный анализ для выявления прогностических биомаркеров ответа и выживаемости. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение количественного признака определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты выражены в виде отношения рисков при 95% доверительном интервале, а значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения StatTech v. 4.10.3.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что у пациенток с распространенным РШМ вероятность достижения объективного ответа (ОО) и благоприятных показателей отдаленной выживаемости наиболее высока в группе метастатического процесса: ЧОО достигла 39,3%, медиана ОВ – 28,0 мес., в то время как в группе местно-распространенным процессом эти

показатели составили 13% и 13,4 мес., при первично метастатическом процессе – 16,7% и 8,0 мес., соответственно.

2. Выявлено, что применение пембролизумаба в дозировке 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг каждые 6 недель при лечении распространенных форм РШМ сопровождается приемлемым профилем токсичности: нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались у 69,8% пациенток, в т.ч. у 11,5% женщин отмечалась токсичность 3-4 степени, что потребовало отмены лечения лишь у одной пациентки.

3. Показано, что предиктором повышения ОВ является развитие негематологической токсичности в процессе лечения ИКТИ (ОР 0,322; 95% ДИ 0,068 – 0,638; $p=0,002$); в то же время метастатический РШМ de novo (ОР 6,385; 95% ДИ 2,023 – 20,159; $p=0,002$), статус ECOG 2-3 (ОР 2,870; 95% ДИ 1,278 – 6,442; $p=0,011$), ЛМО через 6 недель $<3,2$ (ОР 2,619; 95% ДИ 1,203 – 5,701; $p=0,015$) способствуют снижению ОВ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Клиническое исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а конкретно пункту 5 («Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов»), так как в рамках исследования в условиях реальной клинической практики изучены эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении распространенного рака шейки матки и определены предикторы благоприятных результатов лечения, а также пункту 10 («Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов»), так как эффективность ИКТИ при лечении распространенного РШМ изучалась путем анализа показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Степень достоверности и апробация результатов

Отраженные результаты исследования являются достоверными, что подтверждается большой выборкой пациенток, глубоким анализом материала и использованием современных методов статистической обработки результатов. Выводы, практические рекомендации подтверждены полученными результатами исследования, согласуются с целями, задачами исследования и положениями, выносимые на защиту.

Основные результаты работы представлены на научных конференциях: II научно-практическая конференция Молодежного Совета первой онкологической больницы г. Москва «Актуальные вопросы современной онкологии», 27.10.2023; III научно-практическая конференция Молодежного совета ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ «Молодежь. Медицина.

Москва», г. Москва, 25.10.2024 г.; III Поволжский онкологический форум г. Уфа 7-9.11.2024; XIII межрегиональная научно-практическая конференция молодых ученых «Медицина XXI века» г. Новокузнецк, 28.11.2024; XII Конференции RUSSCO «Онкогинекология. Рак шейки матки», г. Москва, 13-14 марта 2026.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и кафедры онкологии и кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1 от 19 марта 2026 года).

Личный вклад автора

Автор внёс существенный вклад в разработку дизайна и методик исследования, а также лично выполнил поиск и анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной тематике диссертационной работы, что стало основой обзора литературы. Также автор непосредственно занимался противоопухолевым лечением и коррекцией побочных эффектов. Он самостоятельно сформировал базу данных, выполнил весь комплекс статистической обработки, а также провёл анализ и оценку полученных данных. Результаты этой работы были представлены автором на российских научно-практических конференциях и опубликованы в научных статьях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иных публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 127 страницах машинописного текста, включает в себя такие главы, как введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы с описанием результатов исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Список литературы включает в себя 142 источника, из которых 23 отечественных и 119 зарубежных. Диссертация содержит 22 таблицы, 35 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

По дизайну данное исследование является нерандомизированным ретроспективным многоцентровым открытым контролируемым. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета (выписка из протокола №3 заседания ЛЭК Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) от 23.04.2024 г.).

В рамках диссертационной работы в период с января 2018 г. по сентябрь 2025 г. проанализировано 96 пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, получавших анти-PD-1-терапию пембролизумаб в дозовом режиме 200 мг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель внутривенно капельно на базе онкологических отделений российских центров: Клиническая больница МЕДСИ, ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ», ОГБУЗ Белгородский областной онкологический диспансер, ООО «Московский центр восстановительного лечения». Критериями включения в исследование были: подписанное информированное добровольное согласие на проведение лечения, возраст > 18 лет, морфологически подтвержденный РШМ, оценка общего состояния 0-3 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status scale), наличие таргетных очагов, поддающихся оценке по системе iRECIST, ожидаемая продолжительность жизни более 6 недель, отсутствие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации, отсутствие активных аутоиммунных заболеваний в анамнезе, способность пациента объективно оценивать переносимость терапии и своё физическое состояние. Критерии невключения: отказ пациента от проведения терапии ИКТИ, возраст младше 18 лет, прием глюкокортикостероидов в высоких дозах (более 10 мг в сутки), общее состояние по шкале ECOG – 4, применение терапии ИКТИ в анамнезе, женщины в период беременности или лактации.

Первичная конечная точка: ЧОО. Вторичные конечные точки: ВВП, ОВ, частота контроля над заболеванием, время до развития ответа, длительность объективного ответа.

Основные клинические характеристики пациенток с распространенным РШМ, включенных в исследование, представлены в Таблице 1. Учитывая особенности клинического течения пациенток с локальными рецидивами, de novo метастатическим процессом и метакхронными отдаленными метастазами, анализ выживаемости проводился как во всей когорте, так и в данных подгруппах. Под метакхронным метастатическим процессом подразумевалось

прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов после проведения первичного лечения опухоли.

Таблица 1 – Клинические характеристики пациенток

Характеристика	Местный рецидив N=23 (%)	Первично метастатический рак N=12 (%)	Метахронный метастатический процесс N=61 (%)	Вся когорта N=96 (%)
Возраст, годы				
Средний возраст	45 ± 9	55 ± 14	49 ± 12	49 ± 12
Диапазон (min-max)	29-64	31-72	28-72	28-72
ECOG				
0-1	14 (60,9)	11 (91,7)	51 (83,6)	76 (79,2)
2	9 (39,1)	1 (8,3)	8 (13,1)	18 (18,8)
3	0 (0)	0	2 (3,3)	2 (2,1)
FIGO стадия (на момент дебюта заболевания)				
0	1 (4,4)	-	1 (1,6)	2 (2,1)
I	0 (0)	-	12 (19,7)	12 (12,5)
II	5 (21,7)	-	16 (26,2)	21 (21,9)
III	15 (65,2)	-	32 (52,5)	47 (48,9)
IVA	2 (8,7)	-	0	2 (2,1)
IVB	0 (0)	12 (100)	0	12 (12,5)
Морфологический тип опухоли				
Плоскоклеточный рак	20 (86,9)	11 (91,7)	50 (82,0)	81 (84,4)
Аденокарцинома	2 (8,7)	1 (8,3)	9 (14,7)	12 (12,5)
Аденосквамозный рак	1 (4,4)	0	2 (3,3)	3 (3,1)
PD-L1 экспрессия				
позитивная	22 (95,6)	10 (83,4)	60 (98,4)	92 (95,8)
негативная	0 (0)	1 (8,3)	1 (1,6)	2 (2,1)
Нет данных	1 (4,4)	1 (8,3)	0	2 (2,1)
MSI				
MSI-H	2 (8,7)	1 (8,3)	2 (3,3)	5 (5,2)
MSS	5 (21,7)	1 (8,3)	13 (21,3)	19 (19,8)
Нет данных	16 (69,6)	10 (83,4)	46 (75,4)	72 (75,0)
N предшествующих линий терапии				
0	3 (13,1)	0	7 (11,5)	10 (10,4)
1	12 (52,1)	4 (33,3)	33 (54,1)	49 (51,0)
2	5 (21,7)	4 (33,3)	14 (23,0)	23 (24,1)
3	2 (8,7)	4 (33,3)	4 (6,5)	10 (10,4)
4	1 (4,4)	0	2 (3,3)	3 (3,1)
≥5	0 (0)	0	1 (1,6)	1 (1,0)
Предшествующая ЛТ/ХЛТ				
Да	20 (86,9)	3 (25)	51 (83,6)	74 (77,1)
Нет	3 (13,1)	9 (75)	10 (16,4)	22 (22,9)

Продолжение Таблицы 1

Локализация метастазов				
Отдаленные лимфатические узлы	-	11 (91,7)	43 (70,5)	54 (56,2)
Легкие	-	2 (16,7)	17 (27,9)	19 (19,8)
Кости	-	5 (41,7)	8 (13,1)	13 (13,5)
Печень	-	3 (25)	5 (8,2)	8 (8,3)
Брюшина	-	3 (25)	17 (27,9)	20 (20,8)
Другое	-	2 (16,7)	5 (8,2)	7 (7,3)
Рост рецидивной (первичной) опухоли	23 (100)	6 (50)	14 (23,0)	43 (44,8)
Количество зон метастазирования				
1	-	2 (16,7)	33 (54,1)	35 (36,4)
2	-	7 (58,3)	20 (32,8)	27 (28,1)
3 и более	-	3 (25)	8 (13,1)	11 (11,4)

Результаты собственных исследований

Эффективность иммунотерапии

Данные по эффективности ИКТИ при распространенном РШМ показаны в Таблице 2.

Таблица 2 – Эффективность ИКТИ

	Общая популяция N=96 (100%)
Объективный ответ	29 (30,2)
Контроль над заболеванием	48 (50,0)
Наилучший ответ	
ПО	17 (17,7)
ЧО	12 (12,5)
СЗ	19 (19,8)
ПЗ	50 (50,0)
Время до ответа, мес	
Медиана	3,2
Диапазон (мин-макс)	2,0-16
Длительность ответа, мес	
Медиана	40,9
Диапазон (мин-макс)	4,0-80,2
Примечание: ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания.	

При медиане длительности наблюдения 19,95 месяцев (0,5-91,5 месяцев) ВБП составила 7,5 месяцев (95% ДИ: 5,5 – 11,0) (Рисунок 1).

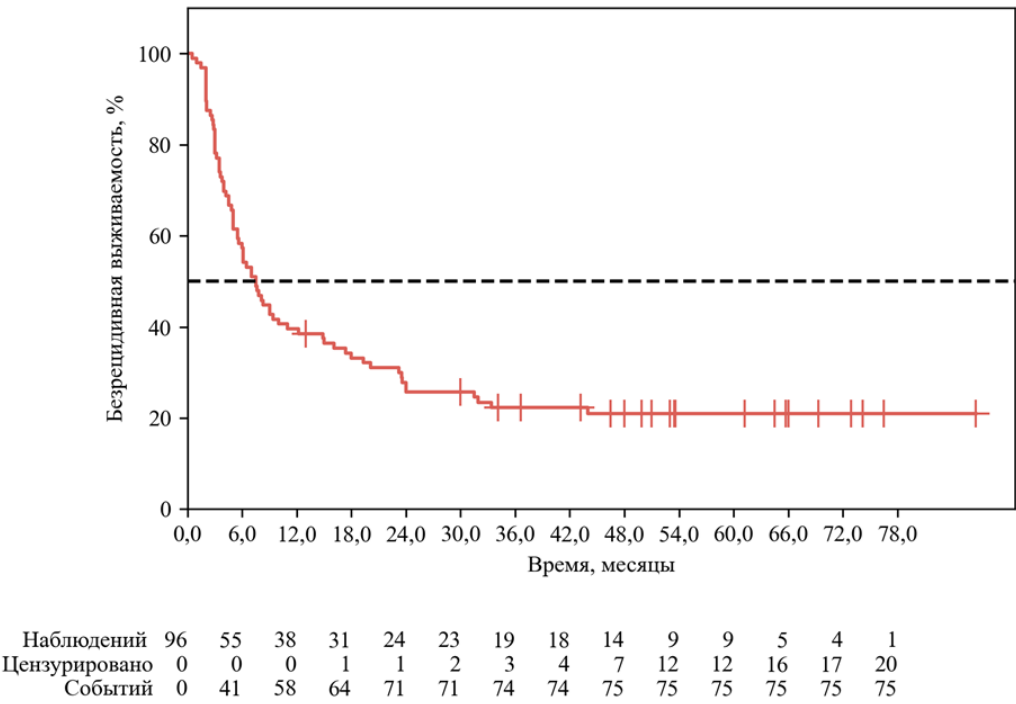


Рисунок 1 – ВБП пациенток на фоне терапии ИКТИ

Медиана ОВ составила 21,4 месяца (95% ДИ: 13,4 – 28,5) (Рисунок 2)

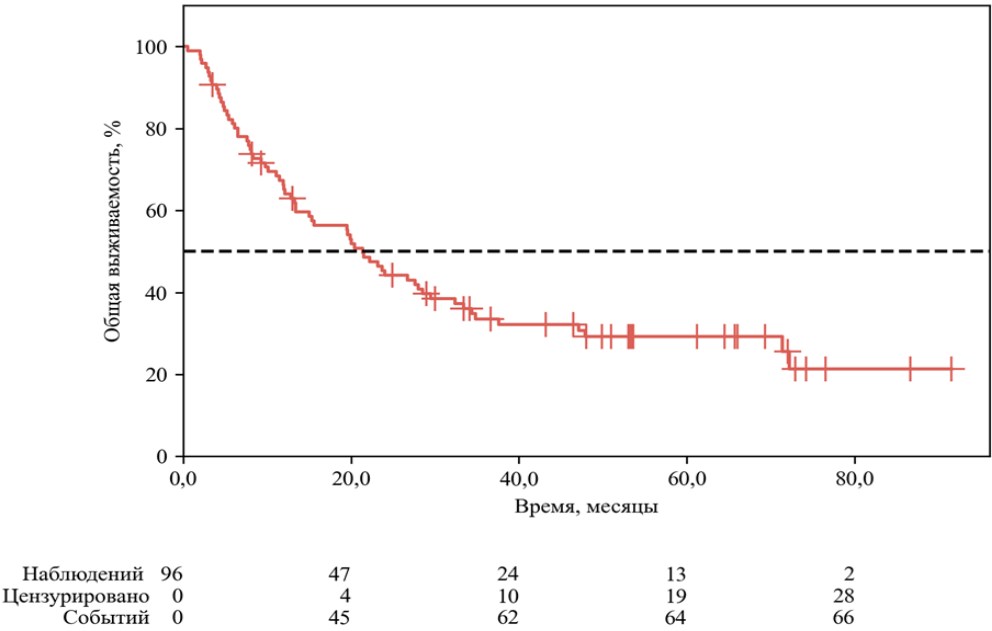


Рисунок 2 – ОВ пациенток на фоне терапии ИКТИ

Данные однолетней ОВ и ВБП по всей популяции и в различных клинических группах представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика однолетней ВБП и ОВ в зависимости от клинической группы

	1-годовая ВБП, %	95% ДИ	1-годовая ОВ, %	95% ДИ
Вся популяция	39,6	29,8 – 49,2	65,1	54,6 – 73,8
Местный рецидив	21,7	7,9 – 39,9	50,0	28,0 – 68,7
Метахронный метастатический процесс	41,0	28,6 – 52,9	76,9	64,2 – 85,6
Первично метастатический рак	16,7	2,7 – 41,3	33,3	10,3 – 58,8

Безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациенток с распространенным раком шейки матки

Оценка безопасности применения пембролизумаба была проведена у всей популяции пациенток (n=96) (Таблица 4). Все токсические осложнения хорошо контролировались. Терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) потребовалась в 5 случаях, отмена терапии в связи с иммуноопосредованным нежелательным явлением у 1 пациентки с диагностированной надпочечниковой недостаточностью. Терапия ГКС проводилась у пациенток с иммуноопосредованным гепатитом 3 степени с выраженным положительным эффектом, после чего двоим из них продолжили лечение пембролизумабом, а у третьей зафиксировано прогрессирование заболевания. Дерматологическая токсичность 3 степени была купирована при помощи ГКС, после чего продолжили иммунотерапию. У пациенток с тяжелой анемией отмена иммунотерапии не потребовалась; лечение корректировалось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению анемии. Нам не удалось установить связь между наличием анемии и применением ИКТИ, поскольку в изученной когорте пациенток анемия может иметь различную этиологию, включая дефицит железа, применение цитотоксической терапии и т.д.

Таблица 4 – Нежелательные явления при применении анти-PD-1-терапии

Нежелательные явления	N (%)	
	Любой степени	3-4 ст.
Любые	67 (69,8)	11 (11,5)
Гипотиреоз	10 (10,4)	0
Увеит	1 (1)	0
Повышение АЛТ/АСТ	13 (13,5)	3 (3,1)
Сыпь	6 (6,3)	1 (1)
Повышение креатинина	20 (20,8)	0

Продолжение Таблицы 4

Миозит	1 (1)	0
Артрит	4 (4,2)	0
Утомляемость	17 (17,7)	0
Диарея	2 (2,1)	0
Пневмонит	1 (1)	0
Недостаточность надпочечников	1 (1)	0
Гипергликемия	1 (1)	0
Повышение амилазы	1 (1)	0
Анемия	39 (40,6)	9 (9,4)
Снижение количества тромбоцитов	4 (4,2)	0
Повышение билирубина в крови	2 (2,1)	0
Саркоидозо-подобная реакция	1 (1)	0

Частота встречаемости неподтвержденного прогрессирования и его исход

Для применения ИКТИ характерно развитие феномена так называемого псевдопрогрессирования. В нашей когорте у 30 пациенток на фоне проведения терапии ИКТИ при контрольном обследовании было зарегистрировано неподтвержденное прогрессирование заболевания. При дальнейшем продолжении иммунотерапии прогрессирование заболевания подтвердилось в 73,3% (n=22) случаях. Контроль над заболеванием при последующем применении ИКТИ достигнут у 8 женщин (26,7%), в т.ч. у 3 пациенток (10%) отмечен объективный опухолевый ответ (Таблица 5). Общая частота псевдопрогрессирования составила 8,3%.

Таблица 5 – Частота встречаемости неподтвержденного прогрессирования и его исход

Неподтвержденное прогрессирование	N=30 (100%)
Исход	
ОО (ПО+ЧО)	3 (10)
СЗ	5 (16,7)
ПЗ	22 (73,3)

Прогностические биомаркеры, влияющие на эффективность терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета при распространенном раке шейки матки

Мы проанализировали вероятность достижения ответа на терапию ИКТИ и выживаемость пациенток в зависимости от различных клинико-морфологических и лабораторных факторов.

Не было установлено влияния на достижение ОО проведения лучевой терапии, а также лечения бевацизумабом в анамнезе, количества линий лекарственной терапии до применения

ИКТИ, гистологического типа опухоли, уровень PD-L1 также не являлся статистически значимым предиктором ОО.

Был выполнен анализ ответа на терапию ИКТИ в зависимости от клинической группы на момент начала иммунотерапии (местный рецидив, метакронный метастатический процесс или первично метастатический рак), были выявлены существенные различия ($p = 0,036$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 6).

Таблица 6 – Ответ на иммунотерапию в зависимости от клинической группы

Показатель	Категории	Клиническая группа			p
		местный рецидив	метакронные метастазы	первично метастатический рак	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	20 (87,0)	37 (60,7)	10 (83,3)	0,036
	объективный ответ есть	3 (13,0)	24 (39,3)	2 (16,7)	

Регистрация анемии в процессе терапии коррелировала с худшим ответом на лечение ($p = 0,013$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Ответ на терапию ИКТИ в зависимости от наличия анемии

Показатель	Категории	Анемия		p
		отсутствие анемии	наличие анемии	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	35 (60,3)	32 (84,2)	0,013
	объективный ответ есть	23 (39,7)	6 (15,8)	

Была проанализирована возможность достижения ОО в зависимости от наличия или отсутствия негематологической токсичности у пациенток (Таблица 8). Нам удалось установить статистически значимые различия ($p = 0,009$). По сравнению с группой отсутствия негематологической токсичности шанс достичь ОО в группе пациенток, у которых развилась негематологическая токсичность, был выше в 3,62 раза, отмечены статистически значимые различия шансов (95% ДИ: 1,449 – 9,044).

Таблица 8 – ЧОО в зависимости от негематологической токсичности

Показатель	Категории	Негематологическая токсичность		p
		отсутствие негематологической токсичности	наличие негематологической токсичности	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	50 (79,4)	17 (51,5)	0,009
	объективный ответ есть	13 (20,6)	16 (48,5)	

При оценке вероятности достижения ОО в зависимости от системного индекса иммунного воспаления (СИИВ) через 6 недель терапии с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 3).

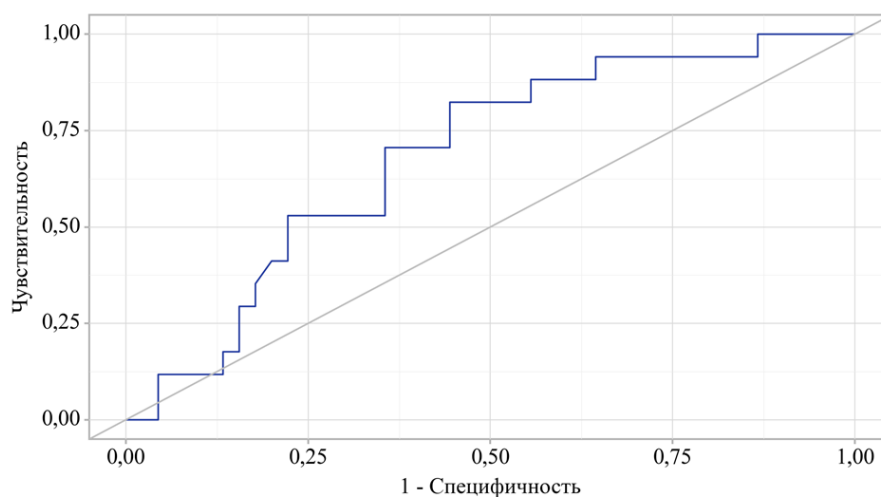


Рисунок 3 – Дискриминационная способность СИИВ через 6 недель при прогнозировании ОО на лечение

Выявлен как предиктор развития ОО показатель СИИВ через 6 недель от начала терапии ИКТИ ($AUC = 0,684$; 95% ДИ: 0,544 – 0,824, $p = 0,026$). Выявлено пороговое значение СИИВ через 6 недель - 865,600, что соответствовало наивысшему значению индекса Юдена. При СИИВ через 6 недель от начала терапии <865 прогнозировалось достижение ОО Чувствительность модели составила 82,4%, специфичность – 55,6%.

Был проведен ROC-анализ по оценке вероятности достижения ОО в зависимости от тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения (ТЛО) через 6 недель после начала терапии и получена следующая кривая (Рисунок 4).

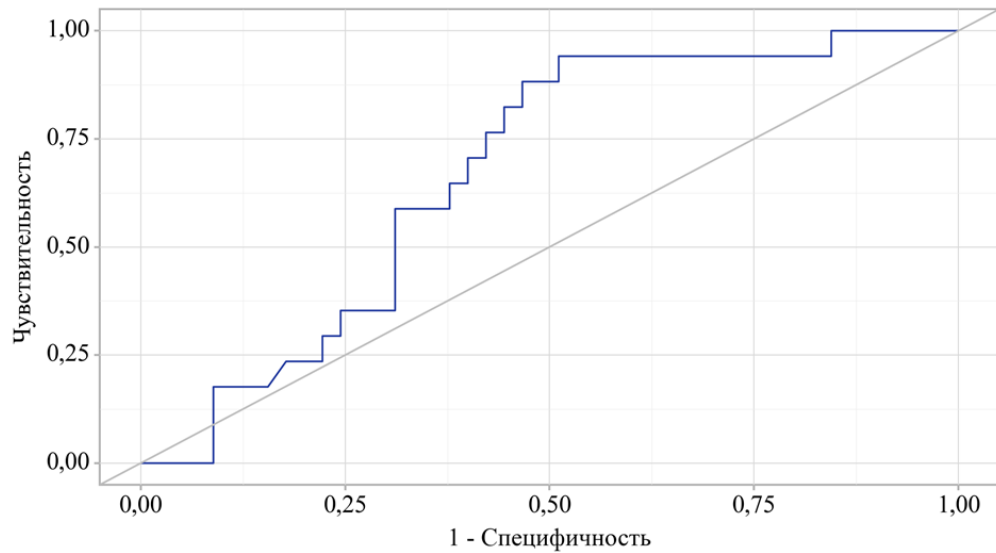


Рисунок 4 – Дискриминационная способность ТЛО через 6 недель при прогнозировании ОО

ТЛО через 6 недель являлось статистически значимым предиктором ОО (AUC = 0,670; 95% ДИ: 0,527 – 0,813, $p = 0,040$). Пороговое значение ТЛО через 6 недель составило 219. При значении ТЛО через 6 нед. <219 прогнозировалось достижение ОО. Чувствительность метода составила 88,2% и специфичность 53,3%.

При оценке дискриминационной способности достижения ОО от нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) через 6 недель с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 5).

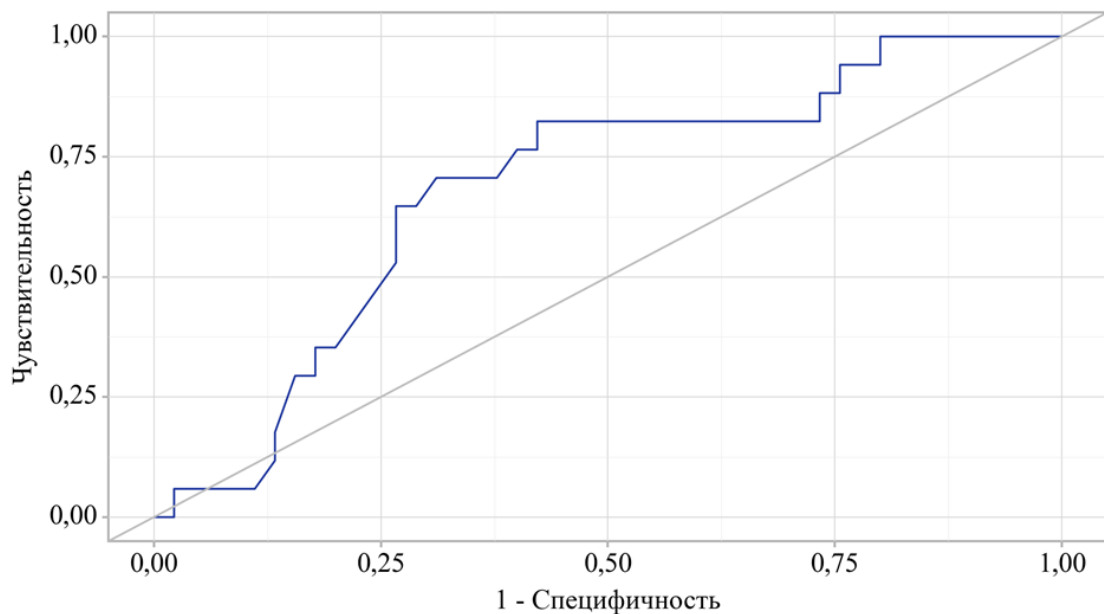


Рисунок 5 – Дискриминационная способность НЛО через 6 недель при прогнозировании ОО

НЛО через 6 недель являлось статистически значимым предиктором развития ОО ($AUC = 0,684$; 95% ДИ: $0,544 - 0,824$, $p = 0,027$). Пороговое значение НЛО через 6 недель, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,290. Достижение ОО прогнозировалось при значении НЛО через 6 недель ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 82,4% и 57,8%, соответственно.

Был проведен ROC-анализ по оценке вероятности достижения ОО в зависимости от лимфоцитарно-моноцитарного отношения (ЛМО) через 6 недель после начала терапии и получена следующая кривая (Рисунок 6)

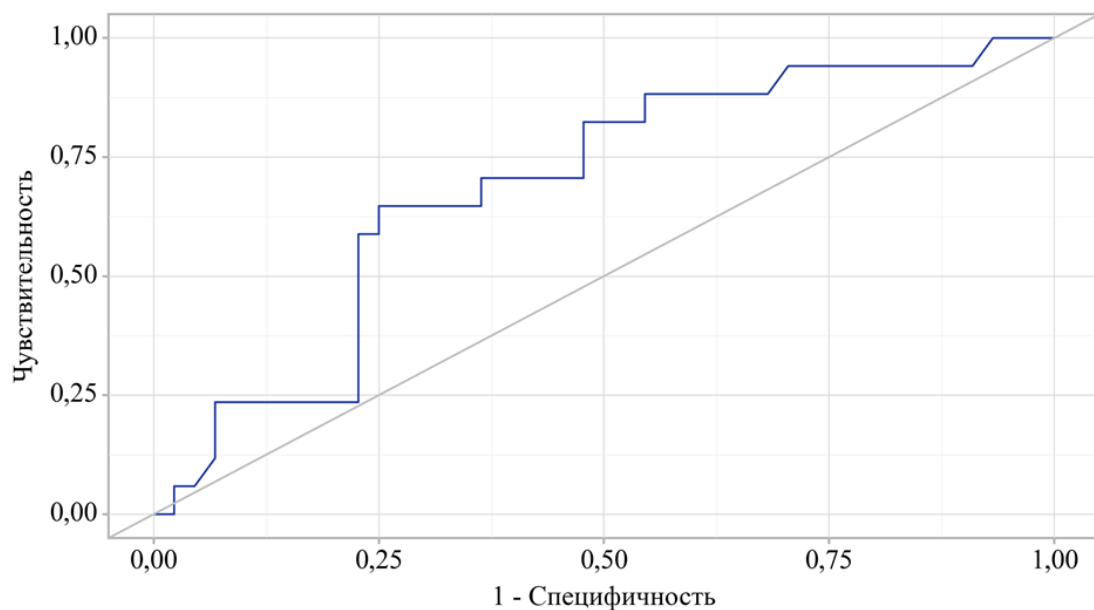


Рисунок 6 – Дискриминационная способность ЛМО через 6 недель при прогнозировании ОО

Предиктором развития ОО выявлен показатель ЛМО через 6 недель ($AUC = 0,688$; 95% ДИ: $0,531 - 0,845$, $p = 0,024$). Пороговое значение ЛМО через 6 недель - 3,200, что соответствовало наивысшему значению индекса Юдена. При значении ЛМО через 6 недель $>3,200$ прогнозировалось достижение ОО. Чувствительность метода составила 64,7% и специфичность - 75,0%.

Определено, что применение бевацизумаба или использование ЛТ в анамнезе, гистологический тип опухоли, количество зон метастазирования не оказывают влияния на выживаемость пациенток на фоне применения ИКТИ, также не удалось выявить пороговое значение уровня PD-L1, при котором показатели выживаемости были бы достоверно лучше.

В однофакторный и многофакторный анализы включены такие потенциальные предиктивные факторы как: наличие или отсутствие анемии и негематологической токсичности, распространенность заболевания, ECOG статус, ЛМО через 6 недель от начала терапии ИКТИ.

При однофакторном анализе было продемонстрировано, что наличие анемии любой степени (ОР 2,593; 95% ДИ 1,010 – 3,606; $p=0,047$), ECOG 2-3 на момент начала терапии (ОР 2,292; 95% ДИ 1,188 – 4,423; $p=0,013$), ЛМО через 6 недель <3.2 (ОР 2,146; 95% ДИ 1,083 – 4,252; $p=0,029$), первично метастатический рак (ОР 3,487; 95% ДИ 1,206 – 10,087; $p=0,021$) коррелирует с худшей ОВ, зарегистрированная на фоне проведения иммунотерапии иммуноопосредованная негематологическая токсичность (ОР 0,400; 95% ДИ 0,202 – 0,789; $p=0,008$) улучшает ОВ пациенток. При проведении многофакторного анализа выявлено, что *de novo* метастатический РШМ (ОР 6,385; 95% ДИ 2,023 – 20,159; $p=0,002$), статус ECOG 2-3 (ОР 2,870; 95% ДИ 1,278 – 6,442; $p=0,011$) и ЛМО через 6 недель <3.2 (ОР 2,619; 95% ДИ 1,203 – 5,701; $p=0,015$) негативно влияют на ОВ, а развитие негематологической токсичности наоборот улучшают ОВ (ОР 0,322; 95% ДИ 0,068 – 0,638; $p=0,002$) (Таблица 9, Рисунок 6).

Таблица 9 – Однофакторный и многофакторный анализ влияния факторов риска на ОВ пациенток с распространенным РШМ

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p
Анемия: наличие анемии	1,908; 1,010 – 3,606	0,047	1,558; 0,761 – 3,193	0,225
Негематологическая токсичность: наличие негематологической токсичности	0,400; 0,202 – 0,789	0,008	0,322; 0,158 – 0,659	0,002
ECOG: ECOG 2-3	2,292; 1,188 – 4,423	0,013	2,870; 1,278 – 6,442	0,011
ЛМО через 6 недель: ЛМО ч/6 недель <3.2	2,146; 1,083 – 4,252	0,029	2,619; 1,203 – 5,701	0,015
Клиническая группа: метахронные метастазы	0,544; 0,257 – 1,152	0,112	0,955; 0,396 – 2,304	0,919
Клиническая группа: первично метастатический рак	3,487; 1,206 – 10,087	0,021	6,385; 2,023 – 20,159	0,002

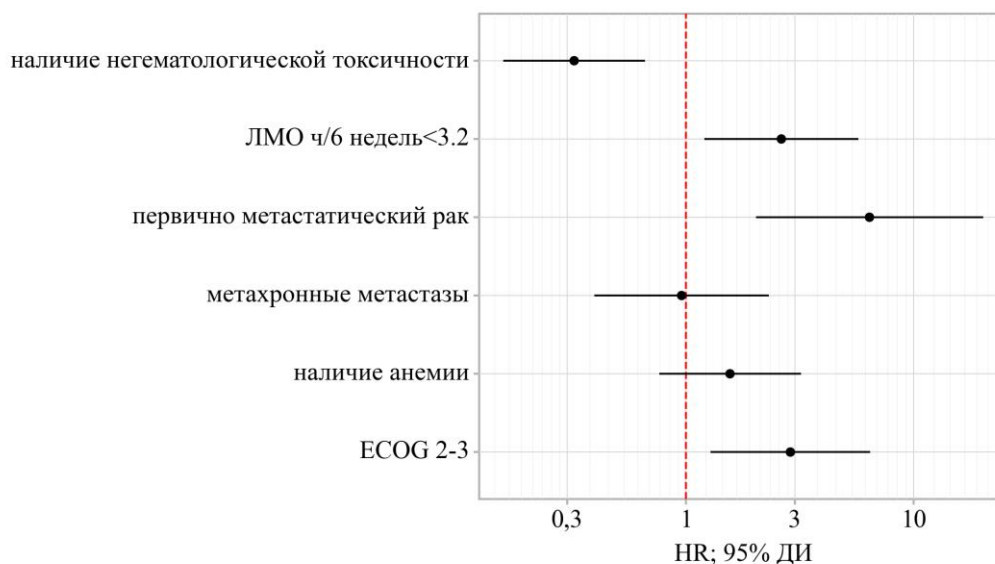


Рисунок 6 – Многофакторный анализ ОВ у пациенток с распространенным РШМ

При проведении однофакторного анализа влияния потенциальных предиктивных факторов на ВБП было обнаружено, что анемия (ОР 1,825; 95% ДИ 1,019 – 3,266; $p=0,043$) ухудшает ВБП в то время как развитие негематологической токсичности (ОР 0,418; 95% ДИ 0,224 – 0,780; $p=0,006$) улучшает ВБП. При многофакторном анализе показано, что статус ECOG 2-3 (ОР 2,245; 95% ДИ 1,044 – 4,828; $p=0,039$), первично метастатический рак (ОР 3,565; 95% ДИ 1,279 – 9,933; $p=0,015$) негативно влияет на ВПБ, а развитие негематологической токсичности улучшают ВБП (ОР 0,385; 95% ДИ 0,204 – 0,727; $p=0,003$) (Таблица 10, Рисунок 7).

Таблица 10 – Однофакторный и многофакторный анализ влияния факторов риска на ВБП пациенток с распространенным РШМ

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p
Анемия: наличие анемии	1,825; 1,019 – 3,266	0,043	1,484; 0,770 – 2,858	0,238
Негематологическая токсичность: наличие негематологической токсичности	0,418; 0,224 – 0,780	0,006	0,385; 0,204 – 0,727	0,003
ECOG: ECOG 2-3	1,860; 0,991 – 3,489	0,053	2,245; 1,044 – 4,828	0,039
Клиническая группа: метахронные метастазы	0,616; 0,315 – 1,204	0,156	1,143; 0,505 – 2,586	0,748

Продолжение Таблицы 10

Клиническая группа: первично метастатический рак	2,130; 0,823 – 5,510	0,119	3,565; 1,279 – 9,933	0,015
ЛМО через 6 недель: ЛМО ч/6 недель < 3.2	1,654; 0,890 – 3,074	0,112	1,591; 0,810 – 3,123	0,177

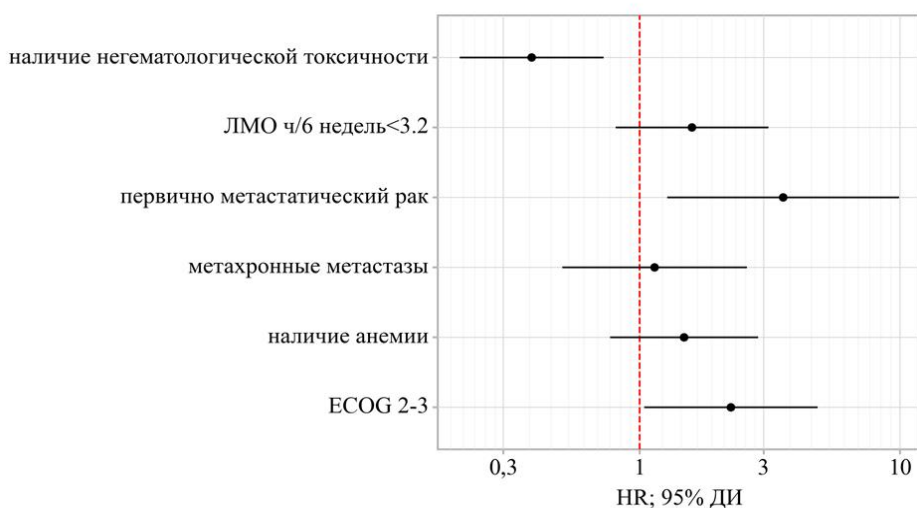


Рисунок 7 – Многофакторный анализ ВБП у пациенток с распространенным РШМ

ВЫВОДЫ

1. При лечении ИКТИ распространенного РШМ ЧОО составляет 30,2%, КНЗ - 50,0%. Медиана ОВ составляет 21,4 месяца: в группах местно-распространенного рака, метастатического процесса de novo и метахронных метастазов 13,4 месяцев, 8,0 месяцев и 28,0 месяца, соответственно ($p = 0,052$). Медиана ВБП составила 7,5 месяцев: в группах местно-распространенного рака, метастатического процесса de novo и метахронных метастазов 6,1 месяца, 5 месяцев и 11 месяцев, соответственно ($p = 0,190$).

2. Терапия пембролизумабом в дозировке 200 мг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель сопровождается развитием нежелательных явлений у 69,8% пациенток, в т.ч. у 11,5% женщин отмечается токсичность 3-4 степени. Наиболее часто встречались отклонения лабораторных показателей периферической крови (анемия любой степени - 40,6% и 3-4 степени - 9,4%, повышение креатинина 1-2 степени - 20,8%), гепатиты (любой степени - 13,5 % и 3 степени - 3,1%), утомляемость 1-2 степени (17,7%), сыпь любой степени (6,3 %) и гипотиреоз (10,4%).

3. Псевдопрогрессирование на фоне начала терапии ИКТИ встречается у 8,3% пациенток с распространенным РШМ, при этом неподтвержденное прогрессирование регистрируется в

31,3% случаях. Одногодичная ОВ среди пациенток с псевдопрогрессированием составила 100%, а при подтверждении прогрессирования процесса в дальнейшем - 52,3%. У пациенток, достигших КНЗ, одногодичная ОВ в группах с и без псевдопрогрессирования в процессе терапии ИКТИ, составила 100% и 92,5%, соответственно.

4. Наиболее значимыми предикторами развития ОО на терапию ИКТИ у пациенток с распространенным РШМ являются метакхронный характер метастатического процесса ($p = 0,036$), отсутствие анемии ($p = 0,013$), СИИВ через 6 недель от начала иммунотерапии < 865 ($p = 0,026$), ТЛО через 6 недель < 219 ($p = 0,040$), НЛО через 6 недель $< 3,29$ ($p = 0,027$) и ЛМО через 6 недель $> 3,2$ ($p = 0,024$); развитие негематологической токсичности в процессе терапии ИКТИ способствует снижению вероятности прогрессирования ($p = 0,003$).

5. Развитие негематологической токсичности в процессе терапии ИКТИ способствует улучшению ОВ ($p = 0,002$), в то время как наличие у пациентки метастатического процесса *de novo* является мощным предиктором низкой ОВ ($p = 0,002$), а функциональный статус ECOG 2-3 способствует снижению показателей как ОВ ($p = 0,011$), так и ВБП ($p = 0,039$), уровень ЛМО через 6 недель после начала терапии ИКТИ < 3.2 ($p = 0,015$) также ухудшает ОВ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение ИКТИ при лечении распространенных форм РШМ с точки зрения показателей частоты ОО и отдаленной выживаемости представляется наиболее оправданным у пациенток с метакхронным метастатическим процессом. В то же время, использование данного терапевтического подхода в группе пациенток с первичной или рецидивной опухолью в малом тазу редко сопровождается благоприятными результатами и может быть рекомендовано преимущественно у пациенток без осложнений опухолевого процесса.

2. При наличии неподтвержденного прогрессирования при терапии ИКТИ можно ожидать дальнейшего развития ответа на лечение в 26,7% случаев, таким образом при отсутствии признаков клинического ухудшения состояния пациентки следует продолжать терапию до подтверждения прогрессирования.

3. Для индивидуальной оценки вероятности достижения объективного ответа и благоприятных показателей отдаленной выживаемости рекомендуется учитывать такие показатели, как распространенность заболевания на момент начала терапии ИКТИ, статус ECOG, наличие негематологической токсичности, уровень ЛМО через 6 недель после начала терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ниволумаб в реальной клинической практике / М. А. Лядова, **О. А. Пардабекова**, Р. Р. Шакиров, В. К. Лядов, М. Ю. Федянин // **Research'n Practical Medicine Journal**. –2019. – Т. – № 4. – С. 84-91.
2. Лядова, М. А. Клинический случай применения пембролизумаба у пациентки с метастатическим раком шейки матки в поздних линиях лекарственной терапии / М. А. Лядова, **О. А. Пардабекова**, Н. Б. Вихрова // **Онкогинекология**. – 2020. – Т. 4. – №36. – С. 11–19.
3. **Пардабекова, О.А.** Ингибиторы контрольных точек в лечении рака шейки матки: обзор литературы / О. А. Пардабекова // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21. – № 4. – С. 305-311
4. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных / М. А. Лядова, В. К. Лядов, **О. А. Пардабекова**, И. А. Покатаев, М. Е. Иванников, Я. В. Королева, Е. С. Чернышова, К. В. Лядов // **Медицинский Совет**. –2021. – № 20. – С. 18-23.
5. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer with pseudoprogression / M. Lyadova, D. Fedorinov, **O. Pardabekova**, M. Nosova, V. Tuleiko, V. Lyadov, E. Kuzmina, T. Antonova, K. Lyadov, V. Galkin, I. Poddubnaya // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – 42(16_suppl). – S. 2620. – doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2620.
6. Иммуноterapia при распространенном раке шейки матки: эффективность и безопасность в реальной клинической практике / **О. А. Пардабекова**, М. А. Лядова, Е. В. Ледин, В. Н. Дмитриев, Р. Р. Шакиров, К. В. Лядов, В.К. Лядов, В. Н. Галкин // **Современная онкология**. – 2025. – Т. 27. – № 4. – С. 340–345.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РШМ – рак шейки матки

ВБП – время без прогрессирования

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления

ЛЭК – локальный этический комитет

ОШ – отношение шансов

ОР – отношение рисков

ОВ – общая выживаемость

ОО – объективный ответ

ЧОО – частота объективного ответа

PD-L1– лиганд программируемой клеточной гибели-1

ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group

MSI – microsatellite instability - микросателлитная нестабильность

SII (СИИВ) – системный индекс иммунного воспаления

ЛМО – лимфоцитарно-моноцитарное отношение

ТЛО – тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение

НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение