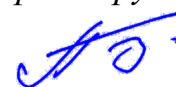


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Пардабекова Олеся Анатольевна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Лядов Владимир Константинович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология рака шейки матки	14
1.2 Механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунитета	16
1.3 Современные подходы к лечению распространенного рака шейки матки	17
1.4 Перспективы лечения распространенного рака шейки матки	20
1.5 Потенциальные предикторы эффективности и безопасности терапии ингибиторами PD-L1	30
1.6 Заключение	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Дизайн исследования	38
2.1.1 Критерии включения пациентов в исследование	38
2.1.2 Критерии невключения пациентов в исследование	39
2.1.3 Конечные точки исследования	39
2.2 Методы исследования	40
2.3 Оценка ответа на терапию	42
2.4 Регистрация иммуноопосредованных нежелательных явлений	43
2.5 Отбор пациенток для терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета и прекращение терапии	43
2.6 Характеристика пациенток	44
2.7 Статистический анализ результатов исследования	48
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ	50
3.1 Эффективность иммунотерапии	50
3.1.1 Ответ на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациенток с распространенным раком шейки матки	50

3.1.2 Ответ на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета в зависимости от клинической группы	51
3.1.3 Частота встречаемости неподтвержденного прогрессирования и его исход	52
3.1.4 Влияние псевдопрогрессирования на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки	53
3.1.5 Выживаемость на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета при распространенном распространенным раком шейки матки	54
3.2 Безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациенток с распространенным раком шейки матки	60
ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ	62
4.1 Прогностические биомаркеры, влияющие на ответ при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета	62
4.2 Прогностические биомаркеры, влияющие на выживаемость при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета	71
4.2.1 Влияние анемии на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета	72
4.2.2 Влияние развития негематологической токсичности на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки	73
4.2.3 Влияние статуса ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) перед началом терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки	75
4.2.4 Влияние полученного ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток	77

4.2.5 Влияние уровня PD-L1 на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета	78
4.2.6 Влияние количества зон метастазирования на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета	79
4.2.7 Влияние параметров периферической крови на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета	80
4.2.8 Влияние проведения лучевой терапии в анамнезе на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.....	82
4.2.9 Влияние применения бевацизумаба в анамнезе на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.....	83
4.2.10 Влияние гистологического типа опухоли на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета	85
4.3 Однофакторный и многофакторный анализ выживаемости	88
4.4 Клинические случаи.....	91
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. Несмотря на это, по данным GLOBOCAN 2022 РШМ является наиболее распространённым видом онкогинекологических заболеваний и занимает 8-е место в структуре онкологической заболеваемости [2].

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 [3]. Общая 5-летняя выживаемость для всех стадий составляет 67%: 91% для ранней стадии, 60% для местно-распространенного заболевания и 19% для метастатического заболевания [4].

Оперативное лечение и химиолучевая терапия (ХЛТ) являются основными методами лечения РШМ на ранних и, соответственно, местно-распространенных стадиях [5]. 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 [6]. 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 [7]. 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 [8]. Монотерапия другим анти-PD-1 препаратом ниволумабом в исследовании CheckMate 358 показала ЧОО 26%, а медиана ОВ достигла 21,6 мес. [9]. 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 [10].

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 [11,12]. 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 ИКТИ в лечении РШМ. Помимо экспрессии PD-L1 изучаются такие факторы как микросателлитная нестабильность, мутационная нагрузка опухоли, опухоль-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, переменная частота и продолжительность 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 осуществления 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 ИКТИ у пациенток с распространенным 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 метастатическим 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 клинико-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 пациенток с рецидивирующим и метастатическим раком шейки матки в реальной клинической практике.

Установленные в ходе исследования клинико-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 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 пациенток с 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. На основе полученных результатов исследования были сформированы выводы и практические рекомендации, которые 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 г.;

- 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 г.;
- XIII межрегиональная научно-практическая конференция молодых ученых «Медицина XXI века» г. Новокузнецк, 28.11.2024 г.;
- XII Конференции RUSSCO «Онкогинекология. Рак шейки матки», г. Москва, 13-14 марта 2026 г.

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).

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.

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака шейки матки

РШМ занимает четвертое место по частоте диагностируемых злокачественных новообразований у женщин во всем мире: в 2022 году было зарегистрировано около 660 000 новых случаев [13]. Несмотря на то, что за последние три десятилетия заболеваемость РШМ существенно снизилась, это заболевание по-прежнему представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения, поскольку существуют заметные региональные различия в показателях заболеваемости и смертности [14]. Так, по сравнению со странами Западной Европы и Северной Америки в странах Восточной Европы, к которым относится и Россия, заболеваемость РШМ выше более чем в 2 раза, а смертность – в 3 раза (Таблица 2) [2]. В связи с нарастающей прослойкой вакцинированного от ВПЧ населения стран Западной Европы и Северной Америки наблюдается снижение заболеваемости РШМ [15].

Таблица 1 – Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в 2022 году по регионам

Регион	Заболеваемость (на 100 000 женщин)	Смертность (на 100 000 женщин)
Западная Европа	6,6	2,1
Северная Америка	6,3	2,2
Восточная Европа	15,7	6,3

Распространённость РШМ в нашей стране по данным на 2024 год составила 129,8 на 100 тыс. населения, активно на профилактических осмотрах выявлено 36,3% случаев. При этом в 8 410 случаях диагностирован рак *in situ* шейки матки (52,7 случаев на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки; 2023 г. – 44,8). Тем не менее в поздних стадиях (III-IV) выявлены

32,1% опухолей шейки матки (2023 г. – 33,1%). Летальность от РШМ в 2024 году составила 2,9%, а летальность на первом году после установки диагноза достигла 11,7% [16]. Среди женщин репродуктивного возраста отмечается рост заболеваемостью РШМ, в том числе и запущенных форм, что, безусловно, влияет на клиническое течение и прогноз [17].

Наиболее распространенными гистологическими вариантами болезни являются плоскоклеточный рак (80%) и аденокарцинома (20%) [18]. Среди редких форм РШМ встречаются нейроэндокринные опухоли (НЭО), светлоклеточная и стекловидноклеточная карциномы и другие. Лечение светлоклеточной карциномы соответствует принципам терапии аденокарциномы и плоскоклеточного РШМ. НЭО шейки матки подразделяются на мелкоклеточные (1–6 % всех случаев) и крупноклеточные (0,5–1 % случаев). Пациентки с рецидивирующим или метастатическим заболеванием получают лечение по принципам терапии НЭО [19,20]. Стекловидноклеточная карцинома относится к крайне редко выявляемым опухолям шейки матки: по данным НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова за 5 лет выявлено всего 4 случая среди 368 пациенток с РШМ. Соответственно, стандарт терапии данной патологии не определен [21].

Более 90% случаев развития РШМ обусловлены инфицированием ВПЧ, при этом канцерогенные генотипы ВПЧ 16 и 18 составляют более 70% всех случаев [22-24]. В 90% случаях ВПЧ элиминируется спонтанно в течение 2 лет [25]. ВПЧ вызывает онкогенные изменения, экспрессируя онкопротеины Е6 и Е7, которые нарушают пути подавления опухолей и способствуют уклонению от иммунного ответа [26]. Белок Е6 связывается с геном-супрессором опухоли *P53* и способствует его инактивации, что приводит в дальнейшем к нарушению остановки клеточного цикла и процессу апоптоза. Связывание белка Е7 с геном ретинобластомы (*Rb*) также приводит к бесконтрольному делению клеток. Таким образом выключение из работы генов *P53* и *Rb* приводит к нестабильности генома, нарушению контроля за пролиферацией клеток и блокировке апоптоза, что в результате приводит к малигнизации. Принимая во внимание иммуногенность антигенов, ассоциированных с ВПЧ, РШМ является

перспективной мишенью для иммунотерапии [27]. Несомненно, в канцерогенезе заболевания помимо вирусной инфекции играют роль негативные факторы внешней среды, а также генетические и эпигенетические изменения, выявление которых поможет детальнее понять механизм взаимодействия вируса с тканями шейки матки [28,29].

1.2 Механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунитета

Иммунотерапия является передовым методом лечения многих злокачественных опухолей. Принцип ее действия основан на использовании иммунной системы организма для обнаружения и уничтожения опухолевых клеток, что служит ключевым отличием от традиционных методов лечения злокачественных новообразований, таких как радиотерапия и химиотерапия, которые воздействуют непосредственно на опухолевые клетки [30]. В последние годы достигнут прорыв в развитии иммунотерапии рака: активно развиваются терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR), онколитическими вирусами, опухолевыми вакцинами [31]. Влияние ИКТИ на сигнальные пути CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4) и PD-1 продемонстрировало в настоящее время наилучшие результаты лечения злокачественных новообразований.

Сигнальный путь PD-1/PD-L1 играет существенную роль на последних этапах Т-клеточного иммунного ответа, главным образом в периферических тканях, в то время как CTLA-4 действует на начальных стадиях Т-клеточного иммунного ответа, прежде всего в лимфатических узлах [32]. PD-1 – это рецептор на поверхности Т-клеток, если он связывается со своими лигандами PD-L1/PD-L2, то блокируется активность Т-клеток и это служит для предотвращения аутоиммунных реакций [33]. На своей поверхности опухолевые клетки могут экспрессировать PD-L1, связываясь с PD-1, тормозится активность Т-клеток, и происходит ускользание опухоли от иммунного ответа. Существуют препараты ИКТИ, ингибирующие PD-1 (например, пембролизумаб, ниволумаб) или PD-L1

(например, атезолизумаб, дурвалумаб), блокируется связывание PD-1 и PD-L1, как следствие Т-клетки могут атаковать опухолевые клетки [34]. CTLA-4 — ещё один рецептор иммунных контрольных точек, который модулирует активность Т-лимфоцитов. Обычно для активации Т-клеток требуется два сигнала: распознавание антигена через взаимодействие главного комплекса гистосовместимости (МНС) и Т-клеточного рецептора (TCR), а также ко-стимулирующий сигнал через связывание CD28 с молекулами В7 (CD80/CD86) на антиген-презентирующих клетках (АПК) [35]. Активность Т-лимфоцитов тормозится за счет взаимодействия CTLA-4 с молекулами В7 [36]. Для предотвращения связывания CTLA-4 с В7 разработаны ингибиторы CTLA-4 (например, ипилимумаб), что приводит к повышению активности Т-клеток и активизации иммунной системы против опухолей. В то же время избыточная активация Т-клеток может приводить к иммуноопосредованным нежелательным явлениям (иоНЯ) [37].

1.3 Современные подходы к лечению распространенного рака шейки матки

В России РШМ IV стадии на момент диагностики заболевания выявляют в 9,9% случаев [16]. Кроме того, отдаленные метастазы развиваются у 15–61% женщин с более ранними стадиями болезни, обычно в течение первых двух лет после завершения первичного лечения [38]. В течение длительного периода монотерапия цисплатином являлась основным методом лечения пациенток с распространенными формами РШМ [39]. Впоследствии были изучены схемы, включающие цисплатин и другие химиотерапевтические агенты. Так, например, комбинация паклитаксела с цисплатином в сравнении с монотерапией цисплатином продемонстрировала лучшие показатели ВБП и ОО, но не оказала должного влияния на ОВ. Полихимиотерапию цисплатином и паклитакселом получили 130 пациенток в исследовании GOG 169, а цисплатин -134 женщины. ОО отмечен у 19% женщин (13% частичных и 6% полных) в группе монотерапии

и 36% (15% полных и 21% частичных) у женщин, получавших цисплатин и паклитаксел ($P = 0,002$). Медиана ВБП составила 2,8 и 4,8 месяца для монотерапии и комбинации, соответственно ($P < 0,001$). В то же время медиана ОВ значимо не отличалась (8,8 против 9,7 месяцев) [40,41]. Комбинация цисплатина с топотеканом стала первым режимом, продемонстрировавшим значительное улучшение ОВ по сравнению с применением цисплатина в монорежиме (9,4 против 6,5 месяцев соответственно; $P = 0,017$) [42]. Последующие результаты исследования GOG 204, сравнивавшего 4 схемы: цисплатин+ паклитаксел, цисплатин+ винорелбин, цисплатин+ гемцитабин и цисплатин+ топотекан, показали улучшение в ЧОО, ВБП в группе цисплатина и паклитаксела, однако, влияния на ОВ не было ни в одной из групп [43].

Многие пациентки при лечении первичной опухоли получали цисплатин в составе ХЛТ, таким образом при рецидиве заболевания эффективность препаратов платины снижается, что требует поиска новых противоопухолевых агентов. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым медиатором опухолевого ангиогенеза, процесса, который напрямую коррелирует со степенью заболевания и обратно пропорционально с выживаемостью [44]. Было показано, что бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, нейтрализующее VEGF – обладает активностью в качестве монотерапии при предлеченном рецидивирующем РШМ [45,46]. В исследовании GOG 240 участницы были разделены на четыре группы: паклитаксел с цисплатином, паклитаксел с топотеканом, паклитаксел с цисплатином и бевацизумабом, а также паклитаксел с топотеканом и бевацизумабом. Комбинация топотекан–паклитаксел не превосходила комбинацию цисплатин–паклитаксел (коэффициент риска смерти 1,20). При объединении данных по двум схемам химиотерапии добавление бевацизумаба ассоциировалось с увеличением ОВ до 17,0 против 13,3 месяцев; коэффициент риска смерти 0,71; 98% ДИ 0,54–0,95; $P = 0,004$) и более высокими показателями частоты объективного ответа (48% против 36%, $P = 0,008$). В то же время применение бевацизумаба сопровождалось увеличением частоты развития гипертонии 2-й степени и выше (25% против 2%), тромбоэмболических

осложнений 3-й степени и выше (8% против 1%) и желудочно-кишечных свищей 3-й степени и выше (3% против 0%) [11]. Помимо бевацизумаба при метастатическом или рецидивирующем РШМ изучались и другие антиангиогенные препараты. Так, в исследовании 2 фазы с участием 69 женщин добавление цедираниба к химиотерапии паклитакселем и карбоплатином улучшило ВБП (8,1 против 6,7 мес. в группе плацебо, ОШ 0,58, 80% ДИ 0,40–0,85, $p=0,032$, но не показало значимого влияния на ОВ (13,6 против 14,8 мес.)) [47]. Проведен анализ лечения 52 пациенток: 28 женщин получало апатиниб в сочетании с химиотерапией или химиотерапией/брахитерапией, 24 пациентки состояли в контрольной группе и получали аналогичное лечение без включения апатиниба. Не выявлена разница в ОВ, однако в группе апатиниба медиана ВБП была выше, чем в группе контроля (10,1 мес, 95% ДИ 8,42–11,79 против 6,4 мес, 95% ДИ 3,88–8,92; $P<0,01$; ОР, 0,44, 95% ДИ, 0,25–0,78; $P<0,01$) [48]. Согласно исследованию 2 фазы пациентки с IVB стадией РШМ были распределены в группу лапатиниба по 1500 мг ежедневно, пазопаниба 800 мг в сутки или комбинации пазопаниб+лапатиниб. В связи с увеличением частоты НЯ комбинированная терапия была прекращена. Пазопаниб улучшил ВБП (ОР, 0,66; 90% ДИ, 0,48–0,91; $P = 0,013$) и ОВ (ОР, 0,67; 90% ДИ, 0,46–0,99; $P = 0,045$). Медиана ОВ составила 50,7 недели и 39,1 недели [49]. Стандарт лечения второй линии химиотерапии при РШМ на сегодняшний день не установлен. В основном применяется монокимиотерапия таксанами, иринотеканом, пеметрекседом, гемцитабином, а при длительном бесплатиновом интервале возможно добавление препаратов платины. Однако всего у 10-20% больных регистрируется ОО, при этом длительность ответа варьирует от 1,5 до 5 месяцев [50].

Основные исследования, посвященные лекарственной терапии распространенного РШМ, представлены в таблице 1.

В исследование KEYNOTE-028 было включено 24 пациентки с распространенным РШМ с уровнем PD-L1 CPS ≥ 1 , получавших ранее химиотерапию. На фоне применения пембролизумаба медиана ОВ составила 11 месяцев (95% ДИ, от 4 до 15 месяцев), медиана ВБП - 2 месяца (95% ДИ, от 2 до 3

месяцев), частота ответов -17% при медиане длительности ответа 5,4 месяца. НЯ 3 степени отмечены у 21% пациенток [51]. Всего включено для терапии пембролизумабом 98 пациенток с метастатическим или рецидивирующим РШМ в исследование II фазы KEYNOTE-158, пациентки имели прогрессирование заболевания на фоне или после предшествующей химиотерапии, 82 пациентки имели позитивный PD-L1 статус. Важно отметить, что у 93,9% женщин отдаленные метастазы выявлены в момент диагностики, то есть первично определена IVB стадия заболевания. На момент среза данных (медиана наблюдения составила 10,2 месяца) 88 пациенток прекратили терапию пембролизумабом, наиболее частой причиной явилось прогрессирование заболевания (64 пациентки). ОО зарегистрирован у 12 пациенток - 14,6% (95% ДИ, 7,8%–24,2%) только с PD-L1-позитивными опухолями. Медиана времени до ответа составила 2,1 месяца (диапазон от 1,6 до 4,1 месяца), а медиана продолжительности ответа не была достигнута (диапазон от 3,7 до $\geq 18,6$ месяцев). У восемнадцати пациенток наблюдалась стабилизация заболевания, что позволило достичь КЗ у 30,6% (95% ДИ, 21,7–40,7%) пациенток в общей популяции и у 32,9% (95% ДИ, 22,9–44,2%) женщин при наличии опухолей, положительных по PD-L1. В популяции PD-L1 позитивных пациенток медиана ОВ составила 11 месяцев (95% ДИ от 9,1 до 14,1 месяца), а медиана ВБП - 2,1 месяца (95% ДИ от 2,1 до 2,3 месяцев). У 64 женщин (65,3%) наблюдались НЯ любой степени, частота НЯ 3- 4 степени тяжести составила 12,2%. Отмена терапии в связи с НЯ произведена у четырех пациенток (4,1%) [52].

1.4 Перспективы лечения распространенного рака шейки матки

Наряду с пембролизумабом, применение которого доказало свою эффективность в контексте терапии распространенных форм РШМ, продолжается изучение целого ряда схожих или инновационных препаратов. Так, представлены результаты рандомизированного исследования III фазы EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9. Вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 608

пациенток после платиносодержащей химиотерапии рандомизированы либо в группу анти-PD-1 агента цемиплимаба или группу химиотерапии (винорелбин, топотекан, пеметрексед, иринотекан или гемцитабин). Цемиплимаб ($n = 304$) или химиотерапия ($n = 304$) назначались каждые 3 недели. В общей популяции объективный ответ наблюдался у 16,4% (95% ДИ: 12,5–21,1) пациенток в группе цемиплимаба по сравнению с 6,3% (95% ДИ: 3,8–9,6) в группе химиотерапии. При медиане наблюдения 47,3 месяцев медиана ОВ составила 11,7 против 8,5 месяцев у пациенток, получавших цемиплимаб и химиотерапию, соответственно (ОР 0,67, 95% ДИ 0,56–0,80, $p < 0,00001$). Преимущество по выживаемости подтверждено вне зависимости от статуса PD-L1, а также вне зависимости от гистологического типа опухоли. Медиана ВБП составила 2,8 месяца (95% ДИ, 2,6–3,9) при применении цемиплимаба и 2,9 месяца (95% ДИ, 2,7–3,4) при применении химиотерапии (ОР прогрессирования заболевания или смерти 0,75; 95% ДИ, 0,63–0,89; двусторонний $P < 0,001$). В группе химиотерапии НЯ 3-й и более степени тяжести отмечены у 53,4% пациенток, в группе цемиплимаба - 45,0%. При этом иммуноопосредованные НЯ зафиксированы у 15,7% и у 0,7% пациенток, получавших цемиплимаб и химиотерапию, соответственно [53,54].

Помимо применения ИКТИ при распространенном РШМ исследуется использование конъюгатов. Так, тизотумаб ведотин представляет собой конъюгат, состоящий из моноклонального антитела к тканевому фактору (ТФ), соединенного при помощи линкера с монометилауристатином Е, разрушающим микротрубочки. Уровень ТФ повышен при различных солидных опухолях, включая рецидивирующий РШМ [55]. Оценка эффективности тизотумаба ведотина в лечении распространенного РШМ проводилась в рандомизированном исследовании III фазы *innovaTV 301*. Включено 502 пациентки, ранее получивших 1 и более линии терапии, включая бевацизумаб у 63,9% пациенток и анти-PD-1 или анти-PD-L1 агенты у 27,5% пациенток. По результатам исследования при медиане наблюдения 10,8 мес. медиана ОВ составила 11,5 мес. в группе тизотумаба ведотина против 9,5 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,70; 95% ДИ, 0,54–0,89, $p=0,004$); медиана ВБП 4,2 мес. и 2,9

мес., соответственно (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,54-0,82, $p<0,001$). Объективный ответ был достигнут у 17,8% и 5,2% пациенток, соответственно ($p<0,001$). Токсичность 3 и более степеней отмечалась в 52% и 62,3% случаев, соответственно, в связи с НЯ терапия тизотумабом ведотином была прекращена у 14,8% пациенток [10].

Сочетание таргетной терапии, иммунотерапии и химиотерапии является одним из путей для улучшения показателей ответа и выживаемости при терапии распространенного РШМ [56].

В исследование KEYNOTE-826 по оценке эффективности добавления пембролизумаба к стандартной терапии первой линии метастатического РШМ (паклитаксел + препараты платины +/- бевацизумаб) было включено 617 пациенток.

В группе PD-L1-позитивных пациенток добавление пембролизумаба привело к улучшению как ВБП (8,2 месяцев в группе плацебо и 10,5 месяцев в группе пембролизумаба (ОР 0,58 [95% ДИ, 0,47 - 0,71])), так и ОВ (28,6 месяцев против 16,5 месяцев (ОР 0,60 [95% ДИ, 0,49 - 0,74]), продемонстрировано снижение риска смерти на 40%. Было показано, что не получали выигрыш от использования пембролизумаба PD-L1-негативные больные (ОР 0,87; 95% ДИ 0,50-1,52). У пациенток с плоскоклеточным РШМ медиана ОВ составила 24,4 месяца (95% ДИ, 19,1 – не достигнуто) в группе пембролизумаба против 14,2 месяца (95% ДИ, 12,1 – 18,4) в группе плацебо (ОР, 0,60; 95% ДИ, 0,46-0,79), а среди пациенток с аденокарциномой или аденоплоскоклеточным РШМ – не достигнута в группе пембролизумаба (95% ДИ, 17,3 – не достигнуто) против 23,5 месяцев (95% ДИ, 16,3 – не достигнуто) в группе плацебо (ОР, 0,70; 95% ДИ, 0,41-1,20) [57]. Комбинация имела управляемый профиль токсичности: НЯ 3 и более степеней отмечались у 82,4% и 75,4% женщин в группе пембролизумаба и в группе плацебо, соответственно. НЯ любой степени тяжести были анемия, алоpecia и тошнота, а 3–5 степени – анемия, нейтропения и гипертония. В группе химиоиммунотерапии из-за токсичности зарегистрировано 16 случаев летальных исходов (5,2%) и 15 в группе плацебо и химиотерапии (4,9%). В группе пембролизумаба и химиотерапии иоНЯ зафиксированы у 34,5% пациенток и в

группе плацебо и химиотерапии у 16,5% пациенток, в том числе 12,1% и 2,9% пациенток с иоНЯ 3 и более степени тяжести. Летальность от иоНЯ (энцефалит и панкреатит) в группе пембролизумаба и химиотерапии составила 0,7% [12]. Также была проанализирована эффективность добавления пембролизумаба к химиотерапии 1 линии в зависимости от назначения бевацизумаба. Последний относился к факторам стратификации исследования, но назначался в соответствии с решением врача. При медиане наблюдения 39 месяцев в популяции PD-L1-позитивных пациенток медиана ВБП составила 15,3 месяцев среди женщин, получавших пембролизумаб с ХТ и бевацизумабом против 10, 3 мес. в группе химиотаргетной терапии (ОР 0,56; 95% ДИ 0,43-0,73). Медиана ОВ - 49,3 месяцев и 23,0 месяцев (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45-0,79), соответственно. Более скромные результаты показаны в подгруппе без бевацизумаба — медиана ВБП - 7,0 и 6,0 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44-0,85), соответственно, медиана ОВ 17,5 мес. и 11,9 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44-0,85).

Среди пациенток, у которых терапия бевацизумабом была завершена преждевременно по причине развития НЯ (n=72), результаты лечения также были гораздо лучше, чем без бевацизумаба: медиана ОВ 43,9 мес. против 18,8 мес., соответственно (ОР 0,40 95% ДИ 0,20-0,79) [58].

Вторым рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим эффективность добавления иммунотерапии к химиотерапии в первой линии терапии РШМ, является рандомизированное исследование III фазы BEATcc.

Пациенткам к стандартной терапии первой линии распространенного РШМ (карбоплатин AUC5/цисплатин 50 мг/м² день 1+паклитаксел 175 мг/м² день 1 + бевацизумаб 15 мг/кг день 1, цикл 21 день) добавляли атезолизумаб 1200 мг.

Объективный ответ достигнут у 84% в исследовательской группе против 72% в контрольной, медиана длительности ответа составила 13,6 мес. и 8,6 мес., соответственно (ОР 0,60 95% ДИ 0,46–0,78). При медиане наблюдения 32,9 мес. медиана ОВ достигла 32,1 мес. в группе атезолизумаба против 22,8 мес. в контрольной группе (ОР 0,68 95% ДИ 0,52–0,88; p=0,0046). Медиана ВБП была 13,7 мес. и 10,4 мес., соответственно (ОР 0,62 95% ДИ 0,49–0,78; p<0.0001).

Частота НЯ 3 и более степени сопоставима (79% в группе атезолизумаба и 75%, в контрольной), терапия атезолизумабом по причине токсичности прервана у 6% пациенток [59].

Двойная иммунотерапия с включением антител, направленных на CTLA-4, является клинически подтвержденной стратегией оптимизации противоопухолевой активности по сравнению с монотерапией только анти-PD-1 [60,61]. Продолжительное действие опухолевого микроокружения на Т-клетки вызывает их инактивацию, а ингибирование PD-L1 и/или PD-1 может восстановить их чувствительность [62]. В результате блокады CTLA-4 снижается угнетающая активность регуляторных Т-клеток и происходит активации эффекторных Т-клеток, в результате возрастает противоопухолевый иммунный ответ [63]. Эти взаимодополняющие механизмы действия лежат в основе улучшения результатов при одновременной блокаде путей PD-1 и CTLA-4 [64].

В открытом несравнительном исследовании II фазы применялась комбинация балстилимаба и залифрелимаба. Балстилимаб представляет собой моноклональное антитело, которое ингибирует PD-1, следовательно препятствует связыванию рецептора с его лигандами PD-L2 и/или PD-L1 [65]. Применение балстилимаба в качестве монотерапии показало клиническую эффективность в исследовании II фазы у пациентов с распространенным РШМ, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после предшествующей терапии препаратами платины [66]. Залифрелимаб— это моноклональное антитело, воздействующее на CTLA-4, которое блокирует ингибиторные контрольные точки активации иммунных клеток, регулируемые сигнальным механизмом CTLA-4. В доклинических исследованиях на модели нечеловекообразных приматов залифрелимаб усиливал активность других иммуномодулирующих антител и эффективно сочетался с ингибированием PD-1, вызывая пролиферативный ответ, ассоциированный с Т-клетками [67]. Залифрелимаб проходит клиническую оценку в качестве монотерапии у пациентов с солидными опухолями, рефрактерными к PD-1, где он продемонстрировал обнадеживающую эффективность и хорошую переносимость [68].

Были включены в исследование и получили лечение балстилимабом в сочетании с залифрелимабом 155 женщин. 125 больных, получивших ранее одну линию платиносодержащей химиотерапии, были включены в анализ эффективности. При медиане наблюдения 21 месяц ОО достигнут у 25,6% пациенток (95% ДИ 18,8–33,9), из которых 10 полных ответов и 22 частичных ответа, при этом медиана продолжительности ответа не была достигнута (86,5%, 75,5% и 64,2% через 6, 9 и 12 месяцев соответственно). ЧОО составила 32,8% и 9,1% у пациентов с PD-L1 позитивными и PD-L1 негативными опухолями, соответственно. У пациенток с аденокарциномой шейки матки ответ на терапию отмечен у 8,8% и у 32,6% пациенток с плоскоклеточным раком. Контроль над заболеванием составил 52% (95% ДИ: 43,3–60,6). Наиболее частыми иоНЯ были гипотиреоз (14,2%) и гипертиреоз (7,1%). Общая частота НЯ ≥ 3 степени составила 20,0%, при этом наиболее часто сообщалось о повышении АЛТ (2,6%) и диарее (1,9%). НЯ, приведшие к прерыванию или прекращению приема препарата, наблюдались у 19 (12,3%) и 12 (7,7%) пациенток, соответственно. Три летальных исхода (1,3%), по оценке исследователей, связаны с лечением. Причиной смерти были пневмонит, иммуноопосредованный нефрит и сахарный диабет [64].

Применение комбинации препаратов ниволумаба (анти-PD-1) и ипилимумаба (анти-CTLA-4) изучено наиболее глубоко. Выявлено, что повышение эффективности лечения сопровождается увеличением частоты иоНЯ [69]. Известны результаты мультикогортного открытого несравнительного исследования I-II фазы CheckMate 358 по оценке эффективности различных вариантов иммунотерапии при метастатическом плоскоклеточном РШМ. Всего пролечено 176 пациенток: 19 получили ниволумаб в монорежиме, 45 – ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 недель+ ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели, 112 – ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 недели+ ниволумаб 1 мг/кг каждые 3 недели в течение 4 циклов, затем каждые 2 недели продолжен ниволумаб в дозе 240 мг. Включались пациентки, получившие до 2 линий системной терапии вне зависимости от экспрессии PD-L1. В когорте монотерапии ниволумабом

объективный ответ составил 26%, в том числе при PD-L1-позитивных опухолях 25%; медиана ВБП 5,1 мес., медиана ОВ 21,6 мес., серьезные НЯ отмечены у 16%. В группе ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг объективный ответ достигнут у 31% пациенток с PD-L1-позитивными опухолями; медиана ВБП 3,8 мес., медиана ОВ 15,2 мес., серьезные НЯ развились у 27% женщин. Когорта ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг: объективный ответ зарегистрирован у 38% пациенток с PD-L1-позитивными опухолями; медиана ВБП 5,8 мес., медиана ОВ - 20,9 мес., серьезные НЯ отмечены у 42% женщин при 1 летальном исходе, обусловленном иммуно-опосредованным колитом [9].

COMPASSION-16 – рандомизированное плацебо-контролируемое мультицентровое двойное слепое исследование 3 фазы, где исследовался препарат кадонилимаба-биспецифическое антитело к рецепторам PD-1 и CTLA-4. Пациентки получили препараты платины с паклитакселом с/без бевацизумаба и плацебо либо исследуемый препарат. В исследование также включались пациентки с PD-L1-негативными опухолями, в обеих группах в 59% случаях использовался бевацизумаб, предшествующая лучевая терапия в 48% случаях, у 22,5% и 18,8% пациенток выявлен первично метастатический рак, а отдаленные метастазы на момент начала терапии зарегистрированы у 75,7% и 69,5% в группе кадонилимаба и плацебо, соответственно. Кадонилимаб демонстрирует улучшение медианы ВБП 13,3 против 8,2 мес. в группе плацебо (HR 0,62; 0,49-0,79; $p < 0,0001$); медиана ОВ не достигнута в исследовательской группе и 22,8 мес. в группе плацебо (HR 0,64; 0,48-0,86; $p = 0,0001$). ОО достигнут у 82,9% пациенток в исследовательской группе против 68,6% в контрольной. При проведении подгруппового анализа эффективность кадонилимаба была продемонстрирована независимо от использования бевацизумаба или статуса PD-L1. В популяции без бевацизумаба кадонилимаб снизил риск смерти на 50% (ОР 0,50). В популяции с CPS < 1 кадонилимаб снизил риск смерти на 23% (ОР 0,77). НЯ 3 и более степеней возникли в 85,4% случаях в группе кадонилимаба и в 80,4% случаях в контрольной группе, при этом иоНЯ 3+ степени у 9,7% пациентов против 0,9%, соответственно [70,71].

Опубликованы результаты нерандомизированного исследования 2 фазы по оценке эффективности нового препарата бинтрафуспа альфа (биспецифический белковый препарат, связывающий экстрацеллюлярный домен TGF-Beta и PD-L1) во 2 и последующих линиях терапии метастатического/рецидивирующего РШМ. TGF- β играет многофункциональную роль в развитии и прогрессировании рака [72] и, как было показано, способствует иммунному ускользанию опухолевых клеток, а также взаимодействию PD-L1 и PD-1. Предполагается, что одновременное воздействие на две этих мишени может потенцировать эффективность терапии [73]. Включено 146 пациенток с прогрессированием после платиносодержащей химиотерапии, проведение иммунотерапии ранее не допускалось. У 32 (21,9%) пациенток зафиксирован ОО на терапию, при этом не достигнута медиана длительности ответа, КНЗ установлен у 56 (38,4%) пациенток. Медиана ВБП 1,9 мес., медиана ОВ - 13,7 мес. В подгрупповом анализе объективный ответ составил 25,6% при PD-L1-позитивных опухолях (18,2% - при PD-L1-негативном статусе), при плоскоклеточном раке и аденокарциномах - 28,3% и 12,2%, соответственно; у HPV-позитивных и HPV-негативных пациенток - 25,5% и 9,1%, соответственно. Связанные с лечением НЯ 3 и более степеней наблюдались у 31,5% пациенток. Наиболее распространенными побочными эффектами были анемия (17,1%), сыпь (14,4%), гипотиреоз (10,3%) и зуд (10,3%). Следовательно, у пациенток с распространенным РШМ после неэффективной платиносодержащей химиотерапии бинтрафусп альфа показал клиническую эффективность [74].

Опубликованы промежуточные результаты первого российского многоцентрового проспективного клинического исследования PERFECTION. Была включена 51 пациентка с рецидивирующим, метастатическим или персистирующим РШМ, получающие пембролизумаб в качестве монотерапии (23,5% пациенток) или в комбинации с иными противоопухолевыми агентами (у большей части (56,9%) больных проведена комбинация с платиновым дублетом, у 15,7% пациенток – в комбинации с платиносодержащей химиотерапией и бевацизумабом и у 3,9% пембролизумаб+ленватиниб). ЧОО в 6-месячный период

после старта терапии выбрана первичной конечной точкой. ЧОО проанализирована у 46 (90,2%) пациенток из 51, которая составила 47,1% (24 пациентки). Вторичные конечные точки: ОВ, ВБП, длительность ответа. Также отслеживалась безопасность терапии. De novo метастатический рак отмечен у 28 (54,9%) человек. Всего зарегистрировано за первое полугодие наблюдения 6 иоНЯ у 5 пациенток (9,8%): чаще всего встречался иммуноопосредованный гипотиреоз - в 5 случаях (9,8%) и аутоиммунный нефрит (2%) - в 1 случае. Превалирующая часть иоНЯ (5 из 6 случаев) были 1–2 степени тяжести по СТС-АЕ 5.0. Произведена одна отмена терапии пембролизумабом в связи с иммуноопосредованным нефритом 3-й степени [75].

Первым рандомизированным исследованием III фазы, продемонстрировавшим возможность отказа от химиотерапии в первой линии при рецидивирующем или метастатическом РШМ, является исследование с использованием ингибитора PD-1 камрелизумаба и многоцелевого тирозинкиназного ингибитора против VEGFR2/3 фамитиниба. Включено 443 пациентки, из которых 93% имели PD-L1 CPS ≥ 1 . Химиотерапия проводилась по выбору исследователя: паклитаксел + цисплатин/карбоплатин $\pm$ бевацизумаб в 30,9% случаев. При медиане наблюдения 19,3 месяцев медиана ВБП составила 11,1 месяцев против 7,5 месяцев (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53-0,86; $p=0,0007$). Медиана ОВ - 34,4 мес. против 23,4 мес. (ОР 0,65; 95% ДИ 0,49-0,86; $p=0,0012$). НЯ ≥ 3 степени наблюдались у 87,3% против 67,1% пациентов [76].

Таблица 2 – Основные исследования, посвященные лекарственной терапии распространенного РШМ

Исследование	Фаза	Линия	Схема	Результат	НЯ ≥ 3 степени
CheckMate 358	I-II	2-3	Ниволумаб	ОО 26%, мВБП 5,1 мес., мОВ - 21,6 мес	16%
			Ипи1 мг\кг +Ниво 3 мг/кг	ОО 31%, мВБП 3,8 мес., мОВ - 15,2 мес	27%
			Ниво 1 мг/кг +Ипи3 мг\кг	ОО 38%, мВБП 5,8 мес., м ОВ - 20,9 мес	42%

Продолжение Таблицы 2

KEYNOTE-028	IIb	2+	Пембролизумаб	ОО 17%; мВБП 2 мес; мОВ 11 мес.	21%
Нерандомизированное открытое	II	2	балстилимаб и залифрелимаб	ОО 25,6%	20%
InnovaTV 301	III	2+	тизотумаб ведотин/ химиотерапия	ОО 17,8% против 5,2% мВБП 4,2 мес. против 2,9 мес мОВ 11,5 мес. против 9,5 мес.	52% против 62,3%
Нерандомизированное контролируемое	II	2+	бинтрафусп альфа	ОО 21,9%, КНЗ 38,4%, мВБП 1,9 мес., мОВ - 13,7 мес.	31,5%
KEYNOTE-826	III	1	Пембролизумаб / плацебо + паклитаксел/ платина +/- бевацизумаб	Выигрыш у PD-L1+ популяции: ОО 68,5% против 50,9%; мВБП 10,5 мес против 8,2 мес; мОВ 28,6 мес против 16,5 мес	82,4% против 75,4%
BEATcc	III	1	Атезолизумаб/ плацебо + паклитаксел/ платина + бевацизумаб	ОО 84% против 72%; мОВ 32,1 мес против 22,8 мес; мВБП 13,7 мес. против 10,4 мес	79% против 75%,
COMPASSION-16	III	1	Кадонилимаб/ плацебо + паклитаксел/ платина +/- бевацизумаб	ОО 82,9% против 68,6%; мВБП 13,3 мес. против 8,2 мес.; мОВ не достигнута против 22,8 мес	85,4% против 80,4%
KEYNOTE-158	II	2+	Пембролизумаб	Выигрыш у PD-L1+ популяции: ОО 14,6%; мВБП 2,1 мес; мОВ 11 мес.	12,2%

Продолжение Таблицы 2

EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9	III	2	Цемиплимаб/ химиотерапия	ОО 16,4% против 6,3%; мВБП 2,8 против 2,9 мес мОВ 11,7 против 8,5 мес	45,0% и 53,4%
Рандомизированное	III	1	камрелизумаб + фамитиниб/химиотерапия	мВБП 11,1 мес. против 7,5 мес. мОВ 34,4 мес. против 23,4 мес.	87,3% против 67,1%

1.5 Потенциальные предикторы эффективности и безопасности терапии ингибиторами PD-L1

Для получения максимального терапевтического ответа от применения ИКТИ необходим поиск предиктивных биомаркеров. Выявление последних особенно важно для применения наиболее агрессивных вариантов лечения, таких как комбинированная иммунотерапия или химиоиммунотерапия, при которых риск развития тяжёлой токсичности выше. В настоящее время изучается ряд потенциальных предикторов ответа и токсичности иммунотерапии.

1. Наиболее часто изучаемый биомаркер – экспрессия белка PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках [77]. Среди пациенток с заболеванием РШМ позитивный PD-L1-статус варьировал в 34,4–96% случаев, при этом при морфологически интактных образцах шейки матки экспрессия PD-L1 выявлялась нечасто [78]. При аденокарциноме шейки матки экспрессия PD-L1 встречается реже по сравнению с ПКР (14% против 54%) [79]. Олюшина и соавтор. изучили 41 образец операционного материала РШМ и в 21 из 41 случаев (51,2%) обследования биопсийного материала РШМ выявили положительный PD-L1-статус ($CPS \geq 1$). В изучаемых образцах уровень CPS наблюдался в пределах от 0 до 70. Подавляющая часть изучаемых клиничко-морфологических предикторов: например, гистологический вариант опухоли, возраст пациенток, стадия pT и pN, наличие лимфоваскулярной инвазии, достоверно не оказывали влияния на PD-L1-

статус опухоли, значения p - 0,663; 0,382; 0,253; 0,238; 0,062, соответственно. Следует отметить, что в группе плоскоклеточного варианта РШМ и в группе с отсутствием признаков лимфоваскулярной инвазии и непораженными лимфатическими узлами положительный PD-L1-статус отмечался немного чаще и при этом значимо чаще - в умеренно-дифференцированных образцах РШМ ($p=0,027$). Наиболее выраженная лимфоидная инфильтрация наблюдалась при PD-L1 CPS ≥ 1 РШМ [80]. Ретроспективный анализ клинических испытаний (2011–2019 гг.), побудивший FDA одобрить схемы лечения с использованием ИКТИ, выявил PD-L1 как предиктивный биомаркер лишь в 28,9% случаев [81]. Такая вариабельность результатов обусловлена рядом факторов. Прежде всего, в клинических исследованиях используются различные пороговые значения и системы оценки экспрессии PD-L1, а также разные антитела и платформы для иммуногистохимического (ИГХ) исследования, что приводит к несопоставимости результатов [82]. Кроме того, сама повышенная экспрессия PD-L1 может быть обусловлена несколькими причинами. Так, потеря экспрессии PTEN в некоторой степени коррелирует с повышением экспрессии PD-L1 на поверхности мембраны опухолевых клеток. При этом имеются данные, что потеря экспрессии PTEN часто приводит к формированию иммуносупрессивного опухолевого иммунного микроокружения [83]. Однако иммунозависимая повышенная экспрессия PD-L1 более значима для реактивации противоопухолевой активности инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), в то время как повышенная экспрессия PD-L1, опосредованная внутриклеточным онкогенным сигнальным путем, имеет ограниченную прогностическую ценность [84]. В связи с тем, что уровень экспрессии PD-L1 может колебаться с течением времени и в разных опухолях, а также в зависимости от методик его определения, очевидно, что он не является идеальным предиктором ответа на терапию ИКТИ [85]. Тем не менее, в регистрационных исследованиях Keynote-826 и Keynote-158 не было показано выигрыша в выживаемости у пациенток с PD-L1-негативным распространенным РШМ.

2. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). TIL являются важным компонентом, влияющим на иммунное микроокружение опухоли. Более того, подтверждено, что плотность TIL связана с активацией PD-L1 и большей эффективностью терапии [86]. Уже существующие TIL высвобождаются ингибиторами PD-1/PD-L1, а затем способствуют регрессии опухоли [87]. Была разработана модель иммунного микроокружения опухоли, которая состоит из статуса TIL (наличие или отсутствие) и статуса экспрессии PD-L1 (положительный или отрицательный) для прогнозирования иммунотерапии. Существует четыре типа опухоли. Опухоль типа I (PD-L1+TIL+) с наибольшей вероятностью будет отвечать на терапию блокадой PD-1/PD-L1. Следовательно, правильное определение этой подгруппы может позволить использовать анти-PD-1/L1-терапию, избегая дополнительных потенциальных токсических эффектов и затрат, характерных для комбинированной иммунотерапии. У опухоли типа II (PD-L1–TIL–) прогнозируется неблагоприятный исход лечения ИКТИ, учитывая отсутствие предсуществующей инфильтрации Т-клетками. В этом сценарии следует рассмотреть комбинированную терапию, направленную на привлечение Т-клеток в опухоль и предотвращение их «выключения», например, комбинацию анти-CTLA-4 и анти-PD-1.

Опухоль типа III (PD-L1+TIL–). PD-L1 экспрессируется на опухолевых клетках благодаря активации онкогенных сигнальных путей. Наличие PD-L1 само по себе не может рассматриваться как предсказательный фактор ответа на анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапию, поскольку без TIL в опухоли блокирование PD-1 или PD-L1 вряд ли приведет к Т-клеточному ответу. Для этой группы пациентов можно использовать подход, аналогичный подходу для пациентов с опухолью II типа. При опухоли IV типа (PD-L1– TIL+) (иммунная толерантность) необходимо рассматривать применение других таргетных препаратов, не относящихся к PD-L1/ PD-1 пути [88].

3. Ещё одним потенциальным биомаркером ответа на терапию иммуноонкологическими препаратами является ТМВ-Н (высокая мутационная нагрузка опухоли). Концепция применения данного маркера основана на том, что

иммуногенность опухоли повышается в связи с ростом количества мутаций и, соответственно, неоантигенов [89,90]. В июне 2020 г. FDA одобрило TMB-H в качестве критерия для лечения пембролизумабом при различных типах опухолей после предыдущего лечения и отсутствии удовлетворительных альтернативных методов лечения [91]. Так, исследовано, что при раке легкого, мочевого пузыря и меланоме существует связь между неоантигенной нагрузкой и уровнем CD8⁺ Т-лимфоцитов (инфильтрация CD8⁺ Т-лимфоцитов возрастает при увеличении неоантигенной нагрузки), выше ЧОО наблюдалась среди опухолей с TMB-H 39,8% (95% ДИ 34,9–44,8), нежели в группе опухолей с низким уровнем мутационной нагрузки (ОШ = 4,1, 95% ДИ 2,9–5,8, $P < 2 \times 10^{-16}$). При таких типах опухолей, как рак молочной железы, предстательной железы и глиобластома, при которых не было выявлено связи между уровнем CD8⁺ Т-лимфоцитов и неоантигенной нагрузкой, опухоли TMB-H не смогли достичь 20% ЧОО (ЧОО = 15,3%, 95% ДИ 9,2–23,4, $P = 0,95$), более того наблюдалась значительно более низкая ЧОО по сравнению с опухолями TMB-L (ОШ = 0,46, 95% ДИ 0,24–0,88, $P = 0,02$). Эквивалентные результаты были получены при анализе общей выживаемости. Таким образом, анализ не подтвердил возможность применения TMB-H в качестве универсального биомаркера эффективности ИКТИ [92].

4. Дефицит системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair-deficient, dMMR) и микросателлитная нестабильность. Репарация неспаренных оснований (MMR) — это механизм исправления поломок ДНК, происходящие в процессе её репликации или рекомбинации [93]. Если в MMR происходят нарушения, то как следствие появляются мутации со сдвигом рамки считывания [94]. Рост числа мутаций сопровождается увеличением числа опухолевых неоантигенов, распознаваемых иммунной системой, но при этом опухоли MSI-H также с большей скоростью экспрессируют рецепторы контрольных точек (например, PD-1, CTLA-4), которые подавляют иммунный ответ и иммуноопосредованный лизис опухоли [95]. В мае 2017 г. FDA одобрило пембролизумаб для применения у пациентов с солидными опухолями MSI-H/dMMR, у которых наблюдалось прогрессирование после предыдущего лечения

[96]. В России согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения следует проводить тестирование на MSI при многих солидных опухолях [97]. В то же время методология определения MSI при опухолях неколоректальной локализации недостаточно стандартизирована [98], а приоритет, видимо, должен быть отдан ИГХ исследованиям или секвенированию нового поколения [99]. Роль статуса MSI как прогностического маркера при РШМ остается спорной. В исследовании F. Guo с соавторами MSI-H при РШМ выявлена в 5,9% случаев, при этом связь между MSI и прогнозом пациенток не обнаружена [100].

5. Параметры периферической крови.

Ряд исследований показал, что опухоль-ассоциированное воспаление играет решающую роль в иммунном ответе пациентов со злокачественными новообразованиями и может быть применено в иммунотерапии [101,102]. Косвенным показателем хронического воспаления является нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО). В настоящее время НЛО рассматривается как потенциальный предиктор эффективности терапии ИКТИ. По данным исследований выявлено, что более высокий уровень НЛО связан с худшим клиническим эффектом иммунотерапии [103]. Например, высокое значение НЛО перед началом терапии коррелировало с плохой ВБП и ОВ и низкими показателями ОО у больных с почечно-клеточным раком, рост НЛО через 6 недель также связан с худшей ВБП и ОВ [104]. Bilen с коллегами продемонстрировал взаимосвязь между исходно высоким уровнем маркеров воспаления (НЛО, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО) и моноцитарно-лимфоцитарное отношение (МЛО)) и худшей выживаемостью [105]. При этом при лечении ИКТИ пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой НЛО >5 и ТЛО >300 ассоциированы с меньшим риском развития иоНЯ 2 и более степеней [106]. Аналогичные данные были получены при проведении мета-анализа 7 исследований с участием 1068 пациентов: низкое НЛО (ОШ = 3,02, 95% ДИ от 1,51 до 6,05, $P = 0,002$) и низкое ТЛО (ОШ = 1,83, 95 % ДИ от 1,21 до 2,76, $P = 0,004$) были связаны с развитием иоНЯ. В подгрупповом анализе было

установлено, что пороговое значение НЛО, коррелировавшее с частотой развития иоНЯ, составляло 3 ($OR = 2,63$, 95% ДИ 1,63–4,26, $P < 0,001$) [107]. В российском ретроспективном исследовании проведен анализ лечения 80 пациенток с распространенным РШМ, более чем у половины нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) превышал 4,0. Медиана ВБП была значимо выше при НЛИ менее 4: 12,1 месяцев против 6,8 месяцев при $НЛИ \geq 4$; $p=0,003$ [108]. Ещё одно отечественное ретроспективное исследование с включением 232 пациентов с колоректальным раком показало, что увеличение НЛО ($p<0,0001$) и СИИВ ($p<0,0001$) коррелировало со снижением ОВ [109].

Лимфоцитарно-моноцитарное отношение (ЛМО) исследуется как возможный биомаркер ответа на иммунотерапию. Был проведен ретроспективный анализ лечения ниволумабом пациентов ($n=87$) с распространенным немелкоклеточным раком легкого, и определено, что рост на 10 и более % показателя ЛМО через 4 недели после начала лечения по сравнению с исходным уровнем ЛМО положительно коррелировало с объективным ответом (ЧОО 39,4% против 11,8%, $p = 0,0065$). При пороговом значении $\geq 10\%$ увеличение ЛМО было значимо связано с большей ВБП (медиана ВБП 7,3 месяца против 2,5 месяцев, $p = 0,0049$) и ОВ (медиана ОВ 15,6 месяцев против 8,9 месяцев, $p = 0,014$) [110]. В ретроспективном исследовании проведен анализ данных 124 пациентов, получавших ИКТИ в первой линии по поводу метастатического НМРЛ. Было выявлено, что у пациентов с коэффициентом НЛО $< 0,68$ ЧОО была выше, чем у пациентов с коэффициентом НЛО $\geq 0,68$ (61,8% против 39,1%; $p=0,012$). У пациентов с системным индексом иммунного воспаления (СИИВ, $SII = \frac{\text{количество тромбоцитов} \times \text{количество нейтрофилов}}{\text{количество лимфоцитов}}$) через 6 недель $< 531,26$ ЧОО была более высокой, чем у пациентов с СИИВ через 6 недель $\geq 531,26$ (61,4% против 38,8%; $p=0,012$). У пациентов с коэффициентом СИИВ $< 0,74$ ЧОО была выше, чем при СИИВ $\geq 0,74$ (58,3% против 36,5%; $p=0,017$). Была выявлена достоверно значимая корреляция между ВБП и показателями ЛМО, СИИВ и НЛО: если коэффициент НЛО менее 0,68, то у пациентов отмечалась более длительная ВБП, чем при коэффициенте НЛО $\geq 0,68$.

($p=0,005$); аналогичные результаты наблюдались у пациентов с НЛО через 6 недель $<2,72$ ($p=0,040$), исходным ЛМО $<1,34$ ($p=0,011$), СИИВ через 6 недель $<531,26$ ($p=0,010$), у всех из которых улучшилась ВБП [111].

В доступной нам литературе не удалось найти примеров использования данных маркеров как предикторов эффективности ИТ при РШМ, однако простота и удобство применения данных маркеров в реальной клинической практики делают оправданным их активное изучение.

6. Иммуноопосредованные нежелательные явления. ИКТИ хорошо переносятся и иоНЯ обычно легко поддаются лечению [112]. Однако некоторые токсические явления могут стать опасными для жизни, особенно если они не диагностированы своевременно. Результаты мета-анализа показали, что фатальные токсические явления возникали у 0,3–1,3% пациентов в процессе терапии ИКТИ и чаще наблюдались у пациентов, получавших комбинацию различных иммунопрепаратов (например, анти-CTLA4 и анти-PD1) [113]. Существует несколько анализов, показывающих, что развитие иоНЯ позитивно коррелирует с ответом на терапию ИКТИ. Так, например, Lin L. с коллегами провели мета-анализ 54 исследований с включением пациентов с НМРЛ, получающих иммунотерапию. Было выявлено, что те пациенты, у которых наблюдались иоНЯ, достигли значительно более высокой ЧОО ($p < 0,00001$) и более длительной ВБП ($p < 0,00001$) и ОВ ($p < 0,00001$), чем те, у кого иоНЯ не отмечались. Кроме того, пациенты с иоНЯ ≥ 2 степени имели лучшую ВБП. Подгрупповой анализ показал, что дисфункция щитовидной железы и желудочно-кишечные, дерматологические или эндокринные иоНЯ были связаны с лучшими показателями ВБП и ОВ. Однако существенных различий между пациентами с пневмонитом или гепатобилиарными иоНЯ не наблюдалось [114].

Однако имеются также данные, подтверждающие потенциальное негативное влияние иоНЯ на показатели выживаемости. В китайском ретроспективном исследовании было проанализировано 418 пациентов. Частота иоНЯ составила 42,1%: пневмонит (9,1%), поражение щитовидной железы (9,1%), кардиотоксичность (8,1%) и дерматологическая токсичность (6,9%) были

наиболее распространенными осложнениями. Многофакторный логистический анализ выявил, что женский пол, применение антибиотиков, более высокое НЛЮ после лечения и более высокий исходный уровень циркулирующих опухолевых клеток являются прогностическими биомаркерами возникновения иоНЯ. Пациенты без иоНЯ имели лучшую общую выживаемость, чем пациенты с иоНЯ. В частности, пневмонит и кардиотоксичность оказались значимыми предикторами неблагоприятного прогноза, влияющими на ОВ. Лечение низкими дозами стероидов (дексаметазон 10 мг) не оказало существенного влияния на исходы ($P = 0.87$) [115].

1.6 Заключение

За последние несколько лет в лекарственном лечении распространенного РШМ произошел прорыв благодаря внедрению в широкую клиническую практику ИКТИ. Однако несмотря на выраженную эффективность и приемлемый профиль безопасности, остается нерешенной проблема резистентности к иммунотерапии, а также продолжается поиск потенциальных биомаркеров ответа на терапию ИКТИ. Биомаркеры могут быть использованы для стратификации пациентов между монотерапией и комбинированной иммунотерапией или для определения приоритетности назначения иммунотерапии (первая линия или последующие). Более того, у пациенток, у которых маловероятен положительный ответ на современные ИКТИ, важно избегать излишней токсичности и рассматривать другие подходы к лечению, что может заметно улучшить результаты терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн 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».

2.1.1 Критерии включения пациентов в исследование

1. Подписанное информированное добровольное согласие на проведение лечения;
2. Возраст ≥ 18 лет;
3. Морфологически подтвержденный РШМ;

4. Оценка общего состояния 0-3 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status scale);
5. Наличие таргетных очагов, поддающихся оценке по системе iRECIST;
6. Ожидаемая продолжительность жизни более 6 недель;
7. Отсутствие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации;
8. Отсутствие активных аутоиммунных заболеваний в анамнезе;
9. Способность пациента объективно оценивать переносимость терапии и своё физическое состояние.

2.1.2 Критерии не включения пациентов в исследование

1. Отказ пациента от проведения терапии ИКТИ;
2. Возраст младше 18 лет;
3. Прием глюкокортикостероидов в высоких дозах (более 10 мг в сутки);
4. Общее состояние по шкале ECOG - 4;
5. Применение терапии ИКТИ в анамнезе;
6. Женщины в период беременности или лактации.

2.1.3 Конечные точки исследования

Первичная конечная точка

- частота объективного ответа (ЧОО) – доля пациенток, достигших полного ответа (ПО) или частичного ответа (ЧО) на терапию;

Вторичные конечные точки

- общая выживаемость (ОВ) – время от даты начала лечения пембролизумабом до даты смерти, даты окончания исследования или при выбывании пациентки из-под наблюдения цензурировались датой последнего контакта (мес.);

- выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от даты начала

терапии пембролизумабом до даты прогрессирования, смерти, даты последнего контакта при выбывании пациентки из-под наблюдения или даты окончания исследования (мес);

- частота контроля над заболеванием (ЧКЗ) - доля пациентов, достигших ПО, ЧО и стабилизации заболевания;

- время до развития ответа – время от даты начала терапии ИКТИ до даты регистрации объективного эффекта (мес);

- длительность объективного ответа – разница между датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования и датой регистрации объективного эффекта.

2.2 Методы исследования

Клиническое обследование

Сбор демографических данных (дата рождения, возраст на момент начала иммунотерапии), анамнеза жизни (сопутствующие и перенесенные заболевания) и анамнеза заболевания (стадия заболевания, объем проведенной предшествующей терапии и даты её проведения (лучевая терапия, оперативное лечение, количество линий лекарственной терапии, в том числе название препарата, разовая доза, кратность применения, дата начала и окончания терапии) проводился с использованием медицинской документации.

Оценка общего состояния пациенток проводилась с использованием «5-балльной шкалы ECOG:

- 0 баллов – пациентка полностью активен, способен выполнять любую работу, как и до заболевания;

- 1 балл – пациентка не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую и сидячую работу;

- 2 балла – пациентка лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении;

- 3 балла – больная способна лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования;
- 4 балла – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели» [116].

Лабораторные и инструментальные методы обследования

Всем пациенткам до начала лечения, а также в процессе терапии ИКТИ врачом-онкологом проводились электрокардиография, лабораторные анализы: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, моноциты, лимфоциты, эозинофилы), биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, АЛС, АСТ, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, глюкоза, общий билирубин), тиреотропный гормон, ТЗсв., Т4св., общий анализ мочи). Лабораторные исследования проводились на современном оборудовании в соответствии с существующими на данный момент рекомендациями.

Перед началом терапии и в процессе контроля эффективности лечения всем пациенткам выполнено рутинное контрольное обследование - компьютерная томография (КТ) с в/в контрастным усилением (КУ) (при наличии противопоказаний без введения контрастного вещества) грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с в/в КУ. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) выполнялась при неоднозначных данных, полученных при КТ или МРТ, а также для первичного стадирования заболевания и контроля эффективности лечения по решению врача-онколога или локального онкологического консилиума. При подозрении наличия метастатического поражения головного мозга до начала или в процессе терапии ИКТИ проводилась МРТ головного мозга с в/в КУ.

При наличии клинических показаний проводились дополнительные инструментальные методы обследования (УЗИ, Эхо-КГ, эндоскопические методы и т.д.), а также консультации смежных профильных специалистов.

Периферические воспалительные факторы

НЛО определялось как абсолютное количество нейтрофилов/общее количество лимфоцитов; ЛМО определялось как общее количество

лимфоцитов/количество моноцитов; ТЛО определялось как количество тромбоцитов/общее количество лимфоцитов; СИИВ определялся как отношение произведения числа тромбоцитов и нейтрофилов к общему количеству лимфоцитов. Периферические воспалительные факторы определялись перед началом проведения лечения ИКТИ и через 6 недель после начала.

Морфологические методы обследования

Морфологический тип опухоли устанавливался по результатам гистологического исследования послеоперационного или биопсийного опухолевого материала. При необходимости для уточнения диагноза использовалось иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Наличие микросателлитной нестабильности и оценку уровня экспрессии PD-L1 определяли с помощью ИГХ (для оценки экспрессии PD-L1 использовался клон 22C3 DAKO). Нами не проводился пересмотр гистологического и ИГХ исследований в референсной лаборатории.

2.3 Оценка ответа на терапию

Радиологическая оценка ответа на иммунотерапию проводилась в соответствии с критериями iRECIST [117] с периодичностью 1 раз в 8-16 недель. «Частичный ответ — уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на ≥ 30 %. Полный ответ — исчезновение всех (таргетных и нетаргетных) очагов; любой из ранее увеличенных лимфатических узлов должен иметь размер <10 мм по короткой оси. Прогрессирование заболевания — увеличение на ≥ 20 % суммы диаметров таргетных очагов; появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нетаргетных очагов. Стабилизация заболевания — признаки, не соответствующие критериям полного или частичного ответа, а также прогрессирования заболевания» [118]. В случае регистрации при контрольном обследовании неподтвержденного прогрессирования заболевания терапия ИКТИ продолжалась с последующим коротким динамическим контролем, как правило, через 4-8 недель, при условии удовлетворительного клинического состояния

пациентки. Если при динамическом контроле прогрессирование заболевания не подтверждено, то ситуация расценивалась как псевдопрогрессирование.

2.4 Регистрация иммуноопосредованных нежелательных явлений

Проводился анализ безопасности, который включал регистрацию всех нежелательных явлений. Под НЯ подразумевались любые жалобы, заболевания, клинико-лабораторные отклонения, которые могут быть связаны с проведением терапией пембролизумаба.

При выявлении иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) оценка их степени тяжести проводилась согласно шкале токсичности СТСАЕ v.5 [119].

2.5 Отбор пациенток для терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета и прекращение терапии

Перед началом иммунотерапии пациентки обсуждались на междисциплинарном онкологическом консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта для выбора наиболее оптимальной тактики лечения. Назначение ИКТИ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ.

Иммунотерапия прекращалась в следующих случаях (критерии исключения):

- прогрессирование заболевания;
- смерть пациента по любой из причин;
- отказ пациента от дальнейшего прохождения иммунотерапии;
- развитие иммуноопосредованной токсичности 3-5 степени по решению врача-онколога;

- прекращалась после 2 лет лечения по решению онкологического консилиума при наличии контроля над заболеванием.

2.6 Характеристика пациенток

Основные клинические характеристики пациенток с распространенным РШМ, включенных в исследование, представлены в таблице 3.

В исследование включено 96 пациенток с гистологически подтвержденным РШМ. Плоскоклеточный рак выявлялся чаще всего - в 81 случае (84,4%), в 12 случаях (12,5%) аденокарцинома и смешанный вариант опухоли (аденосквамозный рак) у 3 пациенток (3,1%). В исследование включена 1 пациентка с первично-множественными злокачественными опухолями, ей ранее проведено лечение по поводу рака мочевого пузыря и рака яичников и достигнута полная ремиссия заболевания длительностью более 1 года до начала исследуемой терапии.

Средний возраст больных составил 49 ± 12 лет (28 - 72 лет).

На момент начала иммунотерапии 23 пациентки (24%) имели локорегионарный рецидив и 73 (76%) - отдаленные метастазы. Наиболее часто метастазы выявлялись в отдаленных лимфатических узлах (56,2%), легких (19,8), брюшине (20,8%), костях (13,5%) и печени (8,3%). В группе локорегионарного рецидива заболевания хирургическое лечение на этапе первичного лечения получили 7 человек: у 5 в сочетании с адъювантной лучевой терапией, у 1 пациентки проводилась адъювантная химиотерапия. Среди всех пациенток в 36,4% случаев метастазы отмечались в одной зоне метастазирования, в двух - в 28,1%, в трех и более - 11,4%. Доля пациенток с *de novo* метастатическим РШМ составила 12,5% (Рисунок 1).

Всего подверглись первичному лечению раннего или местно-распространенного заболевания 84 пациентки. Хирургическое лечение в анамнезе имели 39 человек: с III стадией заболевания – 16, IIa – 3, IIb – 7, I – 11, 0 – 2 женщины. В адъювантном режиме после оперативного лечения у 20 пациенток

проведена ЛТ/ХЛТ, 3 – имели адъювантную химиотерапию, у 6 человек проводилась и химиотерапия, и лучевая терапия. Подверглись ХЛТ 29 пациенток: с III стадией заболевания – 20, IIa – 2, IIb – 5, I – 1, IVA – 1 пациентка. ЛТ как основной метод лечения применялась у 12 пациенток, только системная химиотерапия была проведена 3 больным.

До назначения ИКТИ пациентки получали следующие противоопухолевые препараты: паклитаксел – в 95,8% случаях, карбоплатин – 79,2%, цисплатин – 58,3%, гемцитабин – 21,9%, иринотекан – 12,5%, капецитабин – 6,3%, топотекан – 5,2%, реже встречались другие противоопухолевые агенты (винорелбин, доцетаксел, оксалиплатин, доксорубицин, фторурацил). Бевацизумаб применялся у 58 человек (60,4%).

Учитывая особенности клинического течения пациенток с локальными рецидивами, *de novo* метастатическим процессом и метакронными отдаленными метастазами, анализ выживаемости проводился как во всей когорте, так и в данных подгруппах. Под метакронным метастатическим процессом подразумевалось прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов после проведения первичного лечения опухоли.

Среди пациенток с местным рецидивом чаще встречался статус ECOG 2, в то время как в группе первично метастатического заболевания отмечена большая предпочтенность пациенток. Во всей когорте распределение пациенток по количеству предшествующих линий терапии представлено на рисунке 2. Пациентки с локорегионарными рецидивами страдали от следующих осложнений опухолевого процесса: уретерогидронефроз - 7, прямокишечно-влагалищный свищ - 3, мочепузырно-влагалищный свищ - 2, болевой синдром на фоне поражения седалищного нерва - 2. Во всей когорте пациенток удовлетворительное соматическое состояние - ECOG 0-1 – отмечено у 79,2%, ECOG 2 – у 18,8%, ECOG 3 – у 2,1% больных. Микросателлитная нестабильность определена у 25% пациенток, а PD-L1 статус – у 98,4%. Экспрессия PD-L1 (CPS ≥ 1) выявлена у 95,8% пациенток, при этом у 4 женщин экспрессия PD-L1 не выявлена или в первичной медицинской документации не было сведений. У 3 из

них ИКТИ были назначены на основании высокого уровня микросателлитной нестабильности.

Таблица 3 – 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)
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)
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)
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)

Продолжение Таблицы 3

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)
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)	12 (100)	14 (23,0)	49 (51,0)
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)

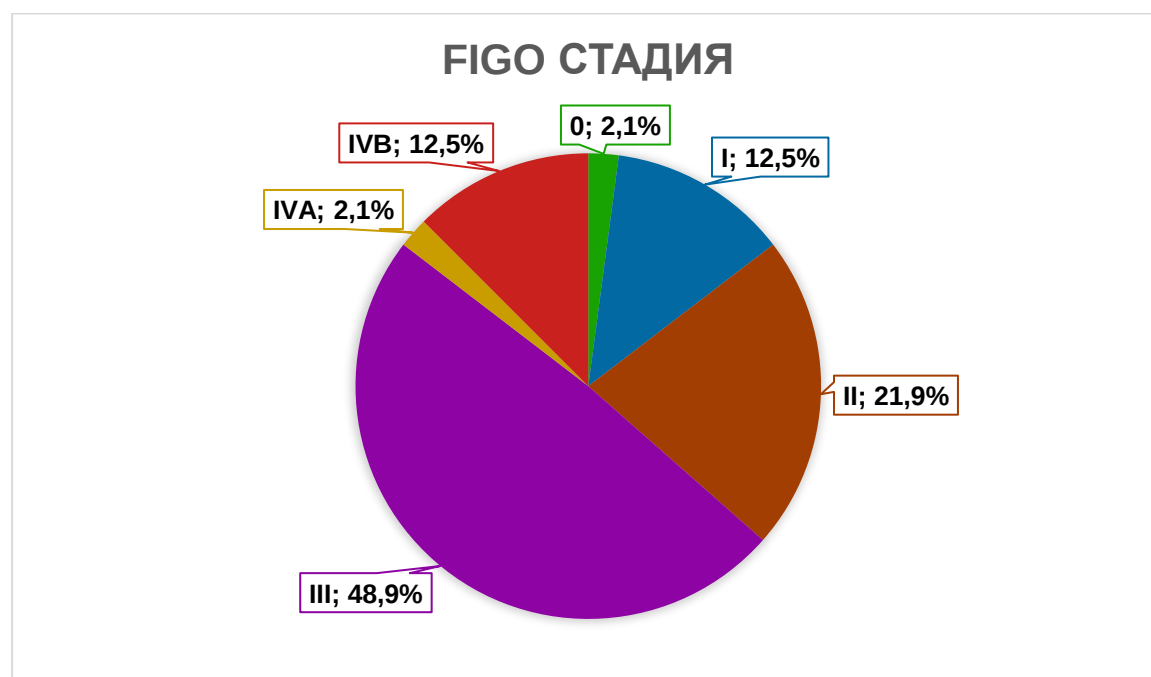


Рисунок 1 – Распределение пациенток по стадиям на момент дебюта заболевания

ИКТИ в качестве 1 линии лечения получили 10 человек, из которых 6 пациенток получали предшествующую химиотерапию в самостоятельном варианте и 4 - в составе химиолучевой терапии при первичном лечении РШМ. В рамках 2 линии ИКТИ получили 49 человек, в то время как 37 пациенток получили ≥ 2 линий химиотерапии. Лучевая терапия в самостоятельном варианте или в составе ХЛТ была реализована у 77,1% пациенток (n=74).

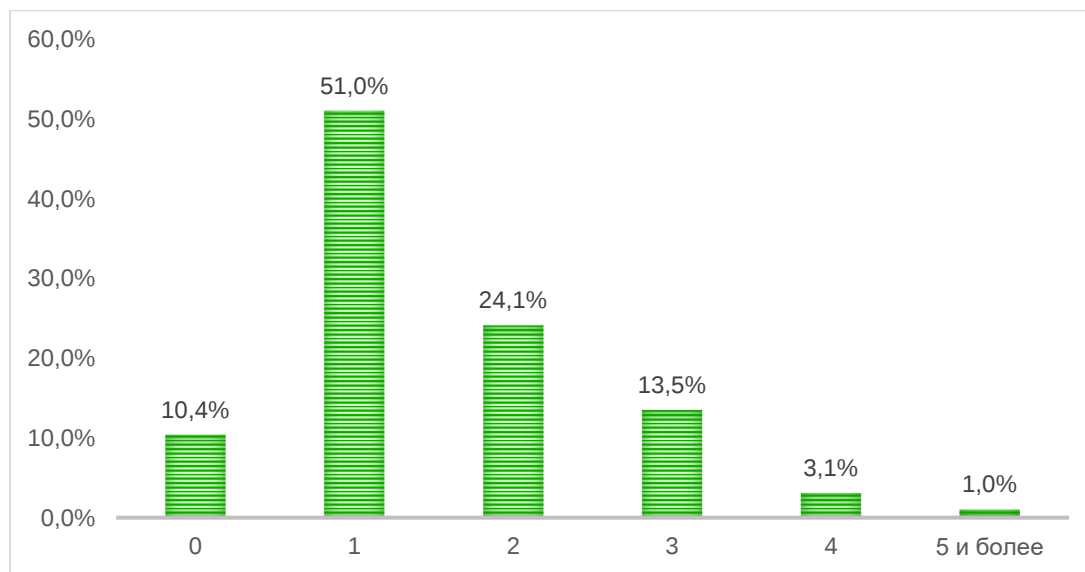


Рисунок 2 – Распределение пациенток по количеству предшествующих линий терапии

2.7 Статистический анализ результатов исследования

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.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

3.1 Эффективность иммунотерапии

3.1.1 Ответ на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациенток с распространенным раком шейки матки

ЧОО по критериям iRECIST составила 30,2% (полный ответ у 17 пациенток (17,7%), частичный ответ также у 12 женщин (12,5%), стабилизация заболевания у 19,8% (n=19) больных. Таким образом, контроль над заболеванием достигнут у 50% (n=48) пациенток, прогрессирование отмечено у 48 (50%) (Таблица 4).

Таблица 4 – 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.	

3.1.2 Ответ на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета в зависимости от клинической группы

Был выполнен анализ ответа на терапию ИКТИ в зависимости от клинической группы на момент начала иммунотерапии (местный рецидив, метакхронный метастатический процесс или первично метастатический рак), были выявлены существенные различия ($p = 0,036$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 5, Рисунок 3). А также проведен анализ контроля над заболеванием в зависимости от клинической группы (Таблица 6).

Таблица 5 – Ответ на иммунотерапию в зависимости от клинической группы

Показатель	Категории	Клиническая группа			p
		местный рецидив	метакхронные 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)	

Таблица 6 – Контроль над заболеванием в зависимости от клинической группы

Показатель	Категории	Клиническая группа			p
		местный рецидив	метакхронные метастазы	первично метастатический рак	
Контроль над заболеванием	контроль над заболеванием есть	9 (39,1)	36 (59,0)	3 (25,0)	0,048
	контроля над заболеванием нет	14 (60,9)	25 (41,0)	9 (75,0)	

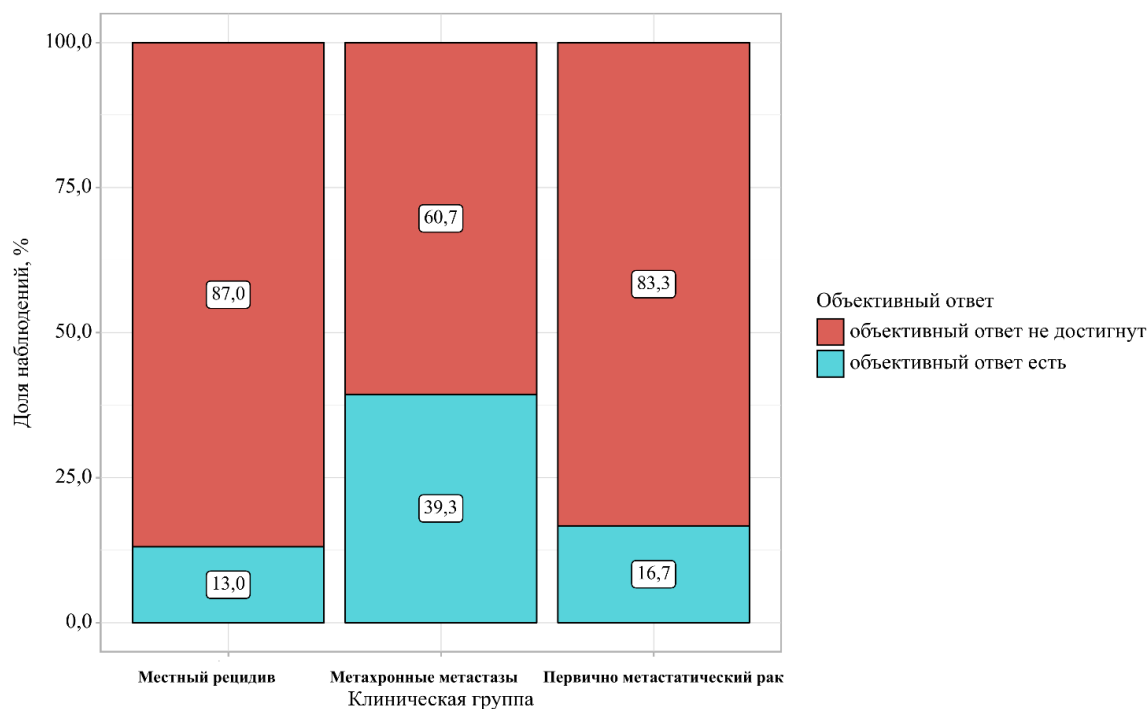


Рисунок 3 – Объективный ответ в зависимости от клинической группы

Выявлено, что у пациенток, которые получали иммунотерапию ИКТИ по поводу метастатического процесса, вероятность достижения объективного ответа и контроля над заболеванием выше.

3.1.3 Частота встречаемости неподтвержденного прогрессирования и его исход

Для применения ИКТИ характерно развитие феномена так называемого псевдопрогрессирования. Понятие «неподтвержденное прогрессирование» соответствует появлению признаков прогрессирования при контрольном обследовании на фоне терапии ИКТИ. В такой ситуации при отсутствии явного клинического ухудшения состояния пациента возможно продолжить иммунотерапию и при последующем контрольном обследовании подтвердить или опровергнуть наличие прогрессирования [120]. 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 7). Необходимо отметить, что феномен псевдопрогрессирования был подтвержден у 2 из 23 (8,7%) женщин с локорегионарным рецидивом болезни, 6 из 61 (9,8%) пациенток с метакронным метастатическим процессом. Общая частота псевдопрогрессирования составила 8,3%.

Таблица 7 – 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)

3.1.4 Влияние псевдопрогрессирования на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки

Проанализирована ОВ пациенток, имеющих при контрольном обследовании неподтвержденное прогрессирование заболевания. Одногодичная ОВ среди пациенток с псевдопрогрессированием, т.е. тех, у кого при продолжении терапии ИКТИ зарегистрирован ответ на терапию или стабилизация заболевания, составила 100% (95% ДИ 100,0 – 100,0), а при подтверждении прогрессирования процесса в дальнейшем составила лишь 52,3% (95% ДИ 29,5 – 71,0).

Учитывая, что одногодичная ОВ у пациенток с псевдопрогрессированием была выше, чем при прогрессировании процесса, требуется более тщательная оценка эффекта терапии ИКТИ как со стороны врача-онколога, так и врачей-рентгенологов, и при сохранении удовлетворительного состояния пациентки следует рассмотреть вопрос о продолжении иммунотерапии после регистрации неподтвержденного прогрессирования заболевания.

Одногодичная ОВ в группе пациенток с и без псевдопрогрессирования, достигших контроль над заболеванием в процессе терапии ИКТИ, составила 100% (95% ДИ 100,0 – 100,0) и 92,5% (95% ДИ 78,5 – 97,5), соответственно. При этом одногодичная ВБП в группе пациенток с и без псевдопрогрессирования, достигших контроль над заболеванием в процессе терапии ИКТИ, составила 87,5% (95% ДИ 38,7 – 98,1) и 72,5% (95% ДИ 55,9 – 83,7), соответственно.

3.1.5 Выживаемость на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета при распространенном распространенным раком шейки матки

При медиане длительности наблюдения 19,95 месяцев (0,5-91,5 месяцев) медиана ВБП составила 7,5 месяцев (95% ДИ: 5,5 – 11,0) (Рисунок 4).

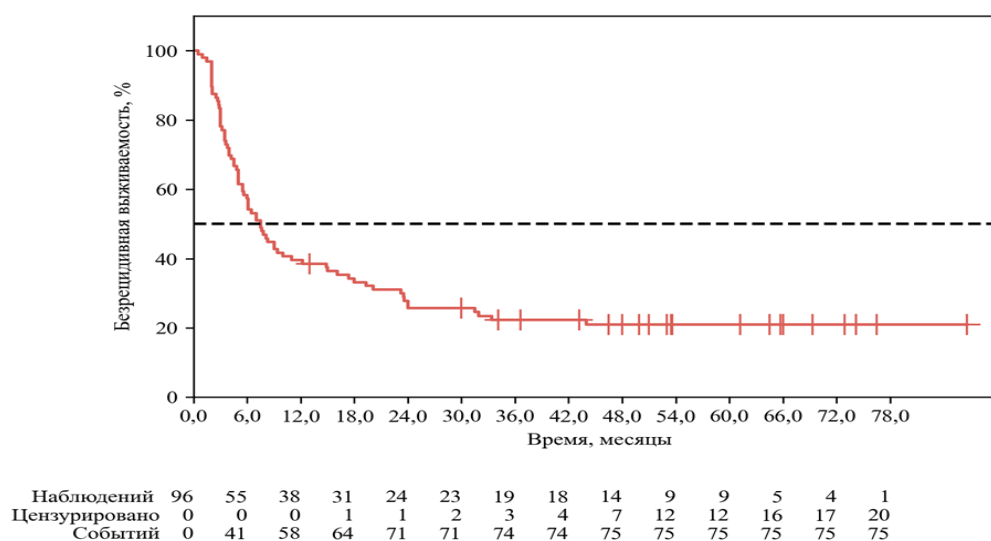


Рисунок 4 – ВБП пациенток на фоне терапии ИКТИ

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

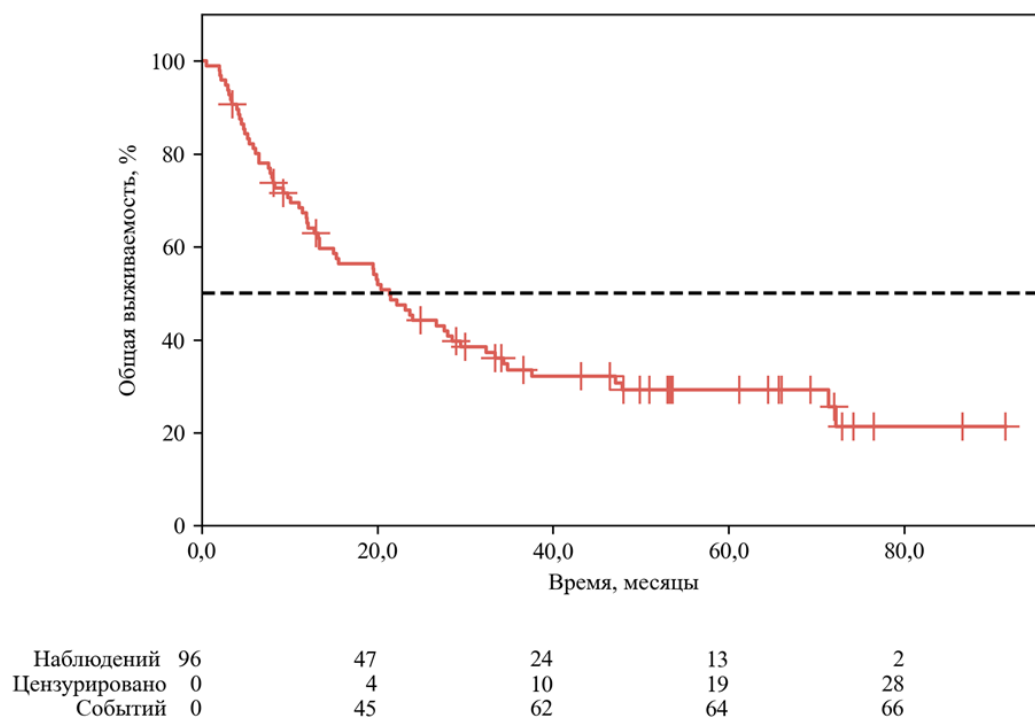
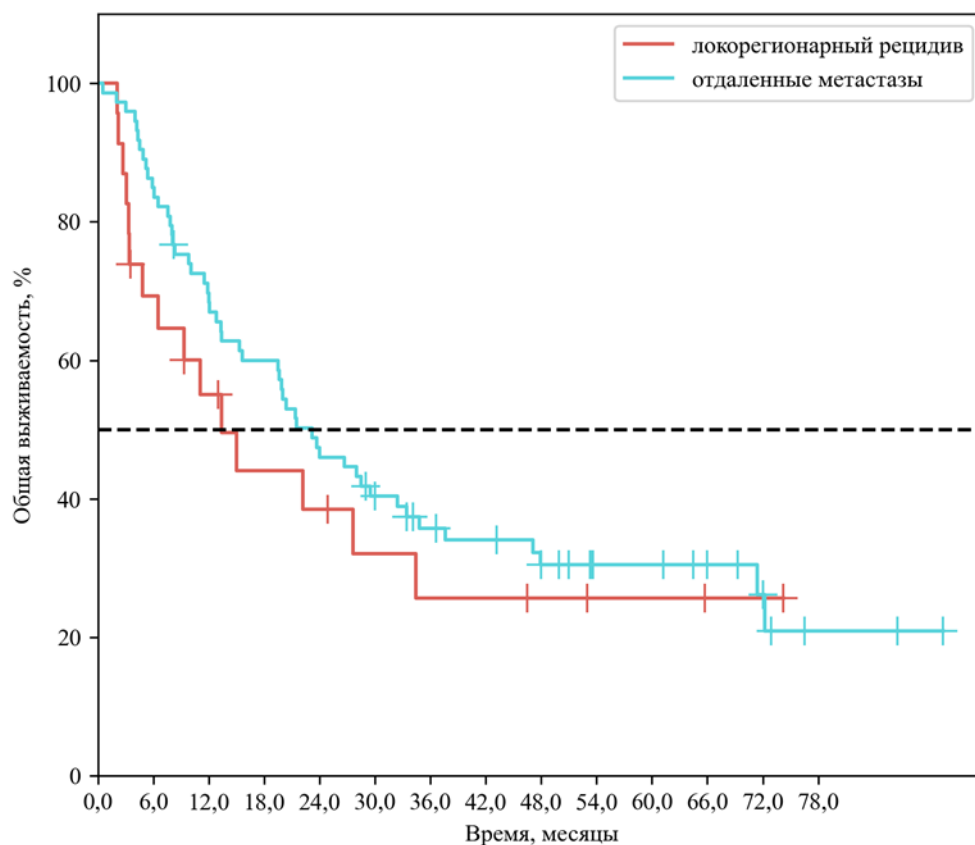


Рисунок 5 – ОВ пациенток на фоне терапии ИКТИ

Отдельно изучены показатели выживаемости в группах пациенток с локорегионарным рецидивом и наличием отдаленных метастазов.

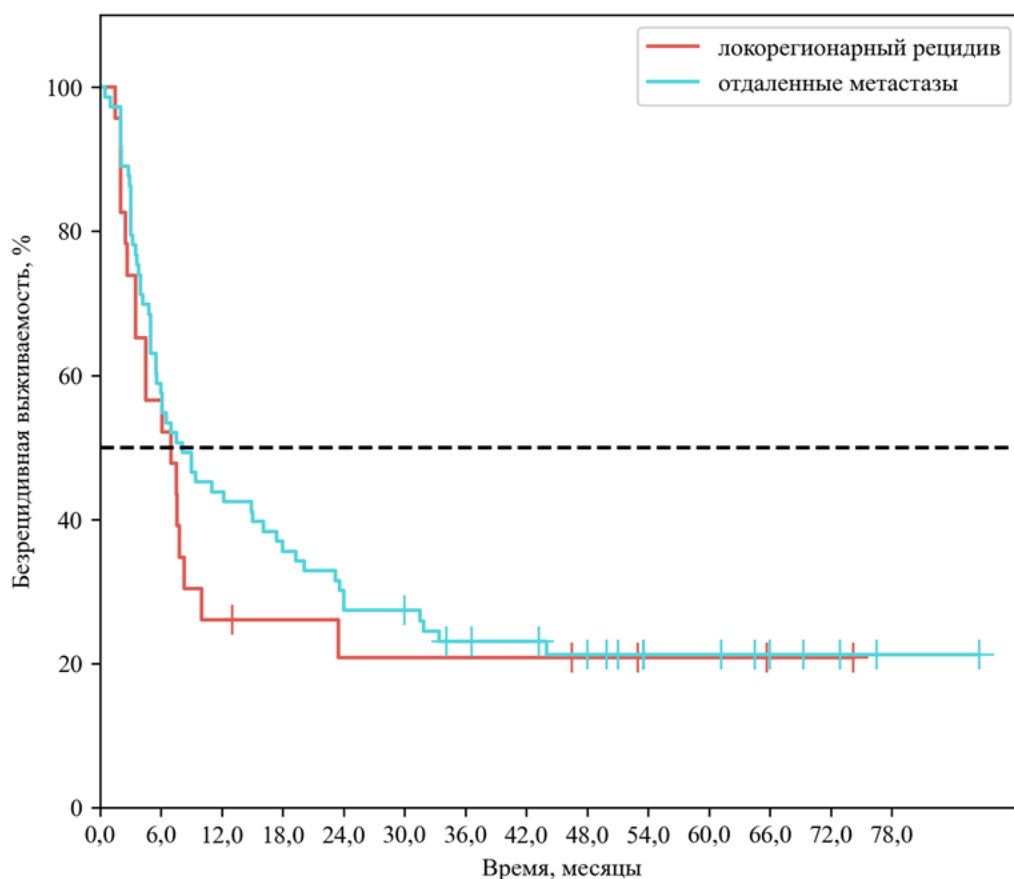
В группе локорегионарного рецидива медиана ОВ составила 13,4 месяцев (95% ДИ: 4,8 – 34,4), в группе отдаленных метастазов - 23,2 месяцев (95% ДИ: 15,3 – 33,4), однако различия ОВ не были статистически значимы ($p = 0,341$) (Рисунок 6).



локорегинарный рецидив														
Наблюдений	23	15	11	8	7	5	4	4	3	2	2	1	1	0
Цензурировано	0	1	2	3	3	4	4	4	5	6	6	7	7	8
Событий	0	7	10	12	13	14	15	15	15	15	15	15	15	15
отдаленные метастазы														
Наблюдений	73	62	49	43	33	27	22	20	16	11	11	8	5	2
Цензурировано	0	0	1	1	1	3	5	6	8	13	13	16	18	20
Событий	0	11	23	29	39	43	46	47	49	49	49	49	50	51

Рисунок 6 – ОВ в зависимости от распространенности заболевания на момент начала иммунотерапии ИКТИ

Также не выявлены статистически значимые различия при анализе ВБП ($p = 0,459$). Медиана ВБП в группе локорегионарного рецидива составила 7 месяцев (95% ДИ: 3,5 – 8,3), медиана ВБП в группе отдаленных метастазов составила 8,1 мес. (95% ДИ: 5,5 – 16,1) (Рисунок 7).



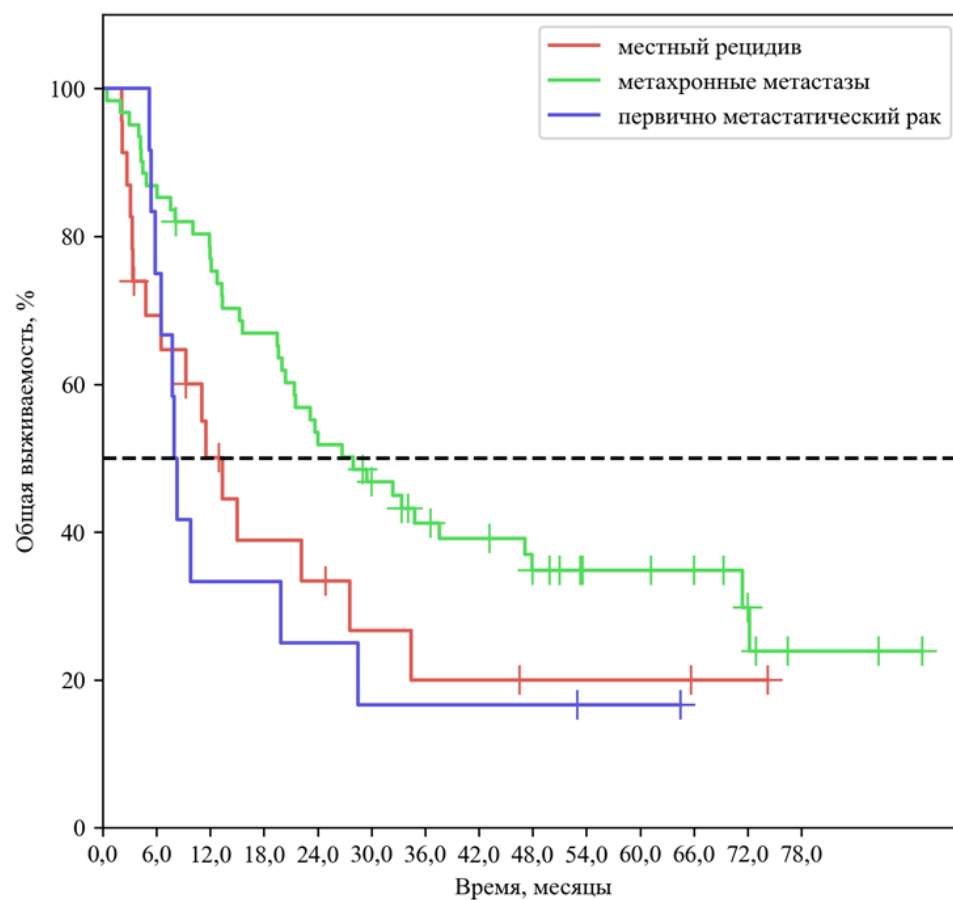
локорегинарный рецидив														
Наблюдений	23	13	6	5	4	4	4	4	3	2	2	1	1	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	1	1	1	2	3	3	4	4	5
Событий	0	10	17	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
отдаленные метастазы														
Наблюдений	73	42	32	26	20	19	15	14	11	7	7	4	3	1
Цензурировано	0	0	0	0	0	1	2	3	5	9	9	12	13	15
Событий	0	31	41	47	53	53	56	56	57	57	57	57	57	57

Рисунок 7 – ВБП в зависимости от распространенности заболевания на момент начала иммунотерапии ИКТИ

При оценке выживаемости мы выделили 3 клинические группы: 1 – пациентки, которые получали терапию ИКТИ по поводу наличия локорегионарного рецидива заболевания (n=23), 2 – пациентки с метастатическим процессом (n=61), 3 – пациентки с первично метастатическим (de novo метастатический) раком (n=12).

Наихудшие показатели ОВ выявлены в группе de novo метастатического рака – медиана ОВ составила 8 мес. (95% ДИ: 5,4 – 28,5), в группе местного

рецидива – 13,4 мес. (95% ДИ: 4,8 – 27,6), а в группе метакхронного метастатического процесса – 28 мес. (95% ДИ: 20,0 – 47,1) ($p = 0,052$) (Рисунок 8).

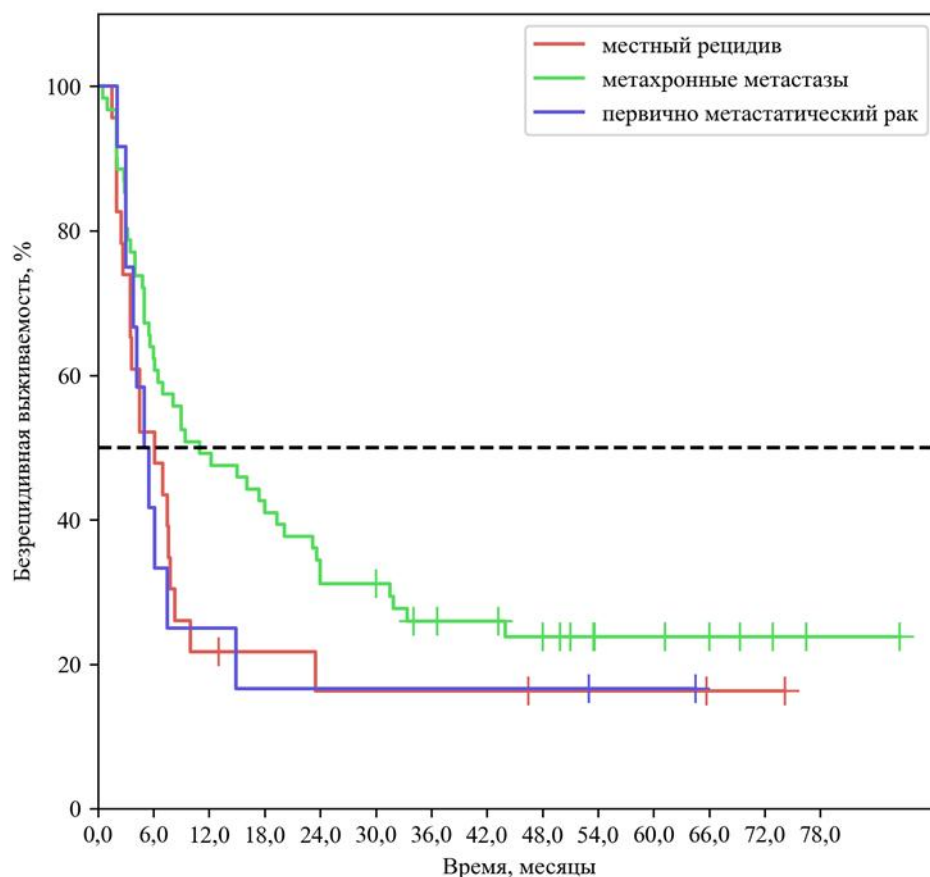


местный рецидив														
Наблюдений	23	15	10	7	6	4	3	3	2	2	2	1	1	0
Цензурировано	0	1	2	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7
Событий	0	7	11	13	14	15	16	16	16	16	16	16	16	16
метакхронные метастазы														
Наблюдений	61	53	46	40	31	26	21	19	15	10	10	8	5	2
Цензурировано	0	0	1	1	1	3	5	6	8	13	13	15	17	19
Событий	0	8	14	20	29	32	35	36	38	38	38	38	39	40
первично метастатический рак														
Наблюдений	12	9	4	4	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
Событий	0	3	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Рисунок 8 – ОВ в зависимости от клинической группы

Медиана ВБП в группе местного рецидива составила 6,1 мес. (95% ДИ: 3,5 – 7,8), в группе метакхронного метастатического заболевания – 11 мес. (95% ДИ: 6,0 – 20,1), медиана ВБП в группе первично метастатического рака составила 5,0 мес.

(95% ДИ: 3,0 – 14,9). Различия ВБП не были статистически значимы ($p = 0,190$) (Рисунок 9).



местный рецидив														
Наблюдений	23	12	5	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	4
Событий	0	11	18	18	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
метакронные метастазы														
Наблюдений	61	38	30	25	19	18	14	13	10	6	6	4	3	1
Цензурировано	0	0	0	0	0	1	2	3	5	9	9	11	12	14
Событий	0	23	31	36	42	42	45	45	46	46	46	46	46	46
первично метастатический рак														
Наблюдений	12	5	3	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
Событий	0	7	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Рисунок 9 – ВБП в зависимости от клинической группы

Таким образом, было установлено, что в нашей популяции пациентки с метакронными отдаленными метастазами имеют лучший прогноз в отношении ОВ, хотя статистически значимых различий ВБП не выявлено.

Данные однолетней ОВ и ВБП по всей популяции и в различных клинических группах представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - 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

3.2 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 9). Во время проведения терапии ИКТИ нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 67 больных (69,8%), НЯ 3-4 степени тяжести - у 11,5% пациенток: повышение АЛТ/АСТ – 3, анемия – 9, сыпь – 1. Наиболее часто выявлялись отклонения лабораторных показателей периферической крови, гепатиты (13,5 %), утомляемость (17,7%), кожная токсичность (6,3 %) и гипотиреоз (10,4%). 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 9 – НЯ при применении терапии ИКТИ

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
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

ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

4.1 Прогностические биомаркеры, влияющие на ответ при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

Мы проанализировали вероятность влияния различных клинико-лабораторных и морфологических предикторов на достижение ответа на терапию ИКТИ и выживаемость пациенток. Нами определено, что статистически значимых различий в получении объективного ответа (ОО) (Таблица 10) и контроля над заболеванием (КНЗ) (Таблица 11) в зависимости от числа линий лекарственного лечения до иммунотерапии не выявлено.

Таблица 10 – Объективный ответ на иммунотерапию в зависимости от линии ИТ

Показатель	Категории	Линия ИТ		p
		1-2 линия ИТ	3 и более линия ИТ	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	41 (69,5)	26 (70,3)	0,936
	объективный ответ есть	18 (30,5)	11 (29,7)	

Таблица 11 – Контроль над заболеванием на фоне терапии ИКТИ в зависимости от линии ИТ

Показатель	Категории	Линия ИТ		p
		1-2 линия ИТ	3 и более линия ИТ	
Контроль над заболеванием	контроля над заболеванием нет	29 (49,2)	19 (51,4)	0,834
	контроль над заболеванием есть	30 (50,8)	18 (48,6)	

Мы не выявили влияния наличия ЛТ в анамнезе на ответ на терапию ИКТИ ($p = 0,644$) (Таблица 12).

Таблица 12– Ответ на терапию ИКТИ в зависимости от лучевой терапии

Показатель	Категории	Лучевая терапия		p
		была	не была	
Ответ на иммунотерапию	ПО	14 (18,9)	3 (13,6)	0,644
	ЧО	8 (10,8)	4 (18,2)	
	СЗ	16 (21,6)	3 (13,6)	
	ПЗ	36 (48,6)	12 (54,5)	

Возраст пациенток не являлся статистически значимым предиктором ОО ($p = 0,845$), а также не влиял на показатель ВБП ($p = 0,420$).

Мы не выявили влияния применения бевацизумаба в анамнезе на ответ на терапию ИКТИ ($p = 0,828$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Ответ на терапию ИКТИ в зависимости от использования Бевацизумаба в анамнезе

Показатель	Категории	Бевацизумаб		p
		был	не был	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	40 (69,0)	27 (71,1)	0,828
	объективный ответ есть	18 (31,0)	11 (28,9)	

Гистологический тип опухоли в нашем исследовании не оказал влияния на достижение ОО ($p = 0,767$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Ответ на терапию ИКТИ в зависимости от гистологического типа опухоли

Показатель	Категории	Гистологический тип		p
		плоскоклеточный рак	неплоскоклеточный рак	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	57 (70,4)	10 (66,7)	0,767
	объективный ответ есть	24 (29,6)	5 (33,3)	

Был проведен ROC-анализ по оценке вероятности достижения ОО в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и получена следующая кривая (Рисунок 10).

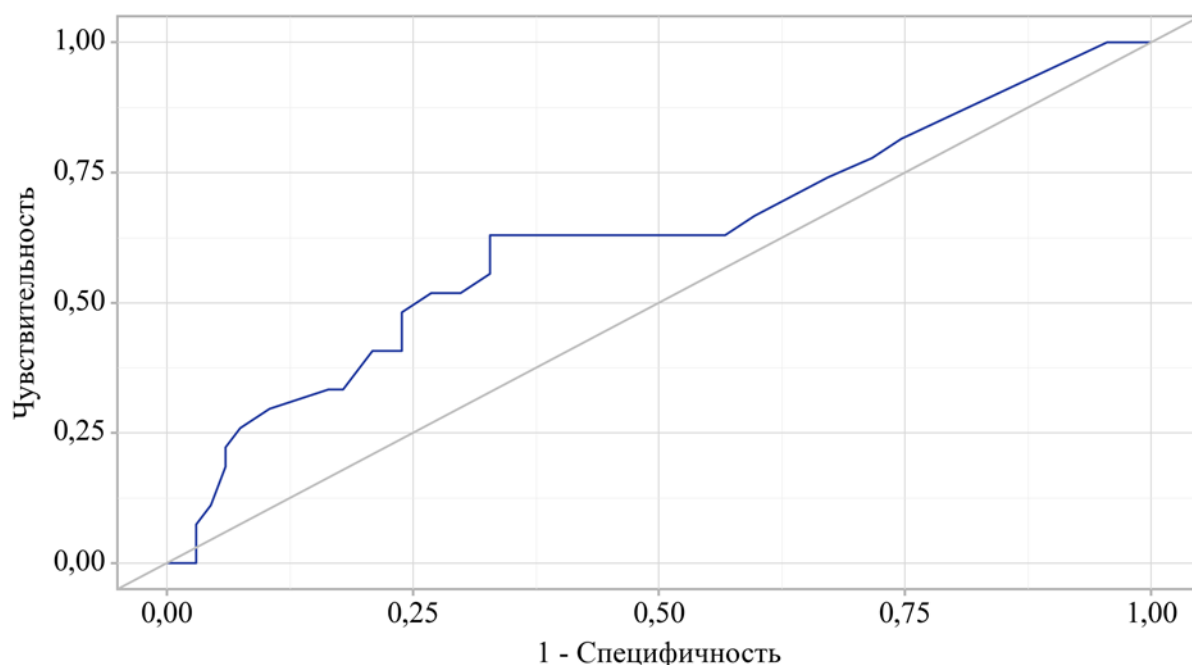


Рисунок 10 – Дискриминационная способность уровня PD-L1 при прогнозировании ОО

Выявлено, что статистически значимым предиктором ОО уровень PD-L1 не являлся ($AUC = 0,623$; 95% ДИ: $0,494 - 0,752$, $p = 0,061$).

Найдено пороговое значение уровня экспрессии PD-L1 - 20,000, что соответствовало наивысшему значению индекса Юдена. При уровне $PD-L1 \geq 20$ прогнозировалось достижение ОО. Чувствительность модели составила 63,0%, специфичность – 67,2%.

Регистрация анемии в процессе терапии коррелировала с худшим ответом на лечение ($p = 0,013$) (Таблица 15).

Таблица 15 – 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 16).

Таблица 16 – 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)	

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).

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 11).

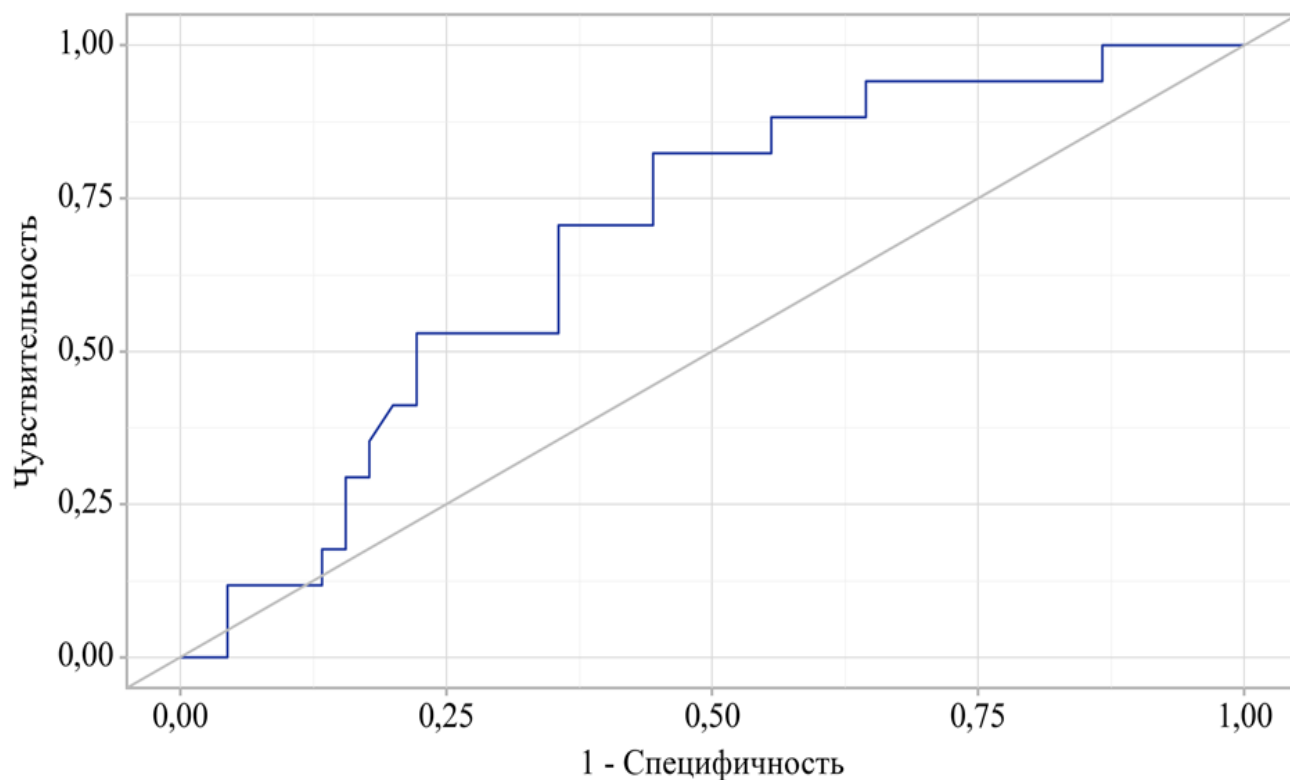


Рисунок 11 – Дискриминационная способность СИИВ через 6 недель при прогнозировании ОО на лечение

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 12).

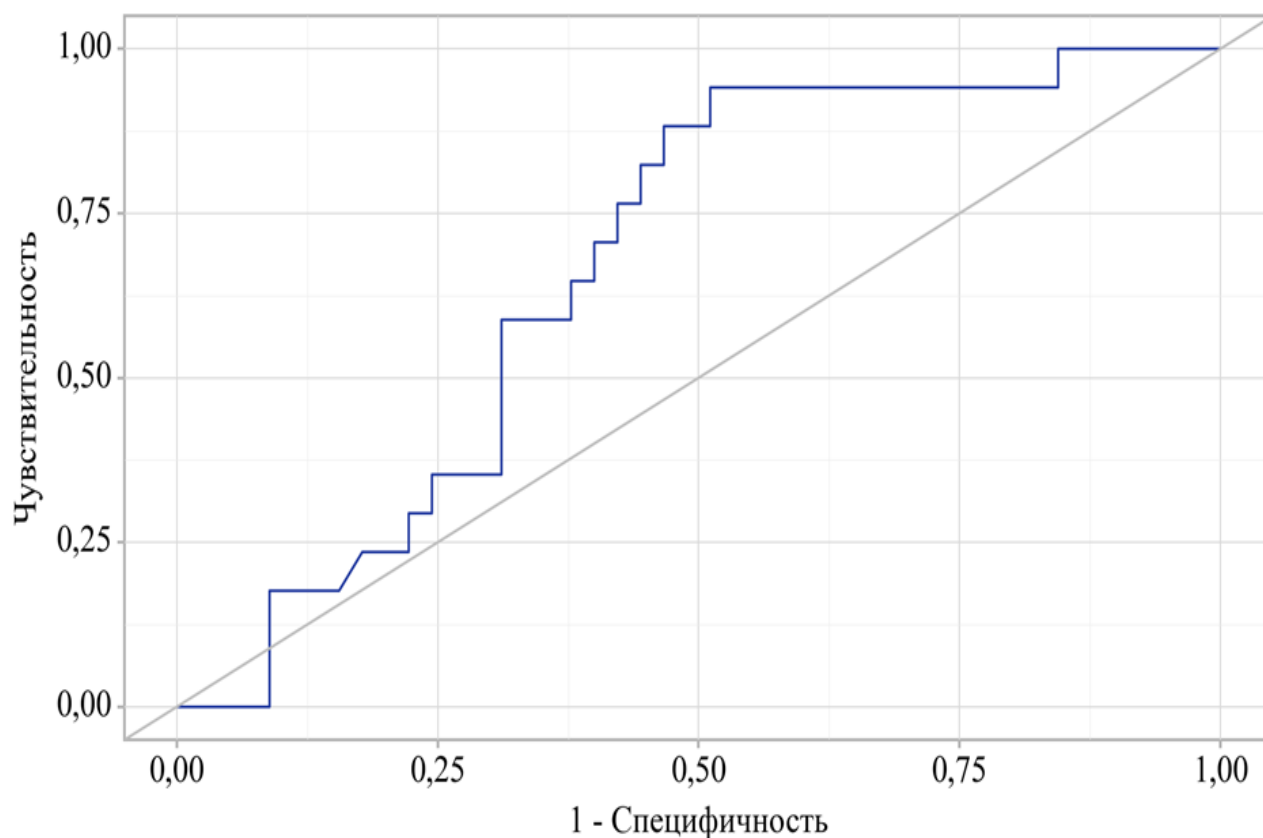


Рисунок 12 – Дискриминационная способность ТЛО через 6 нед при прогнозировании ОО

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 13).

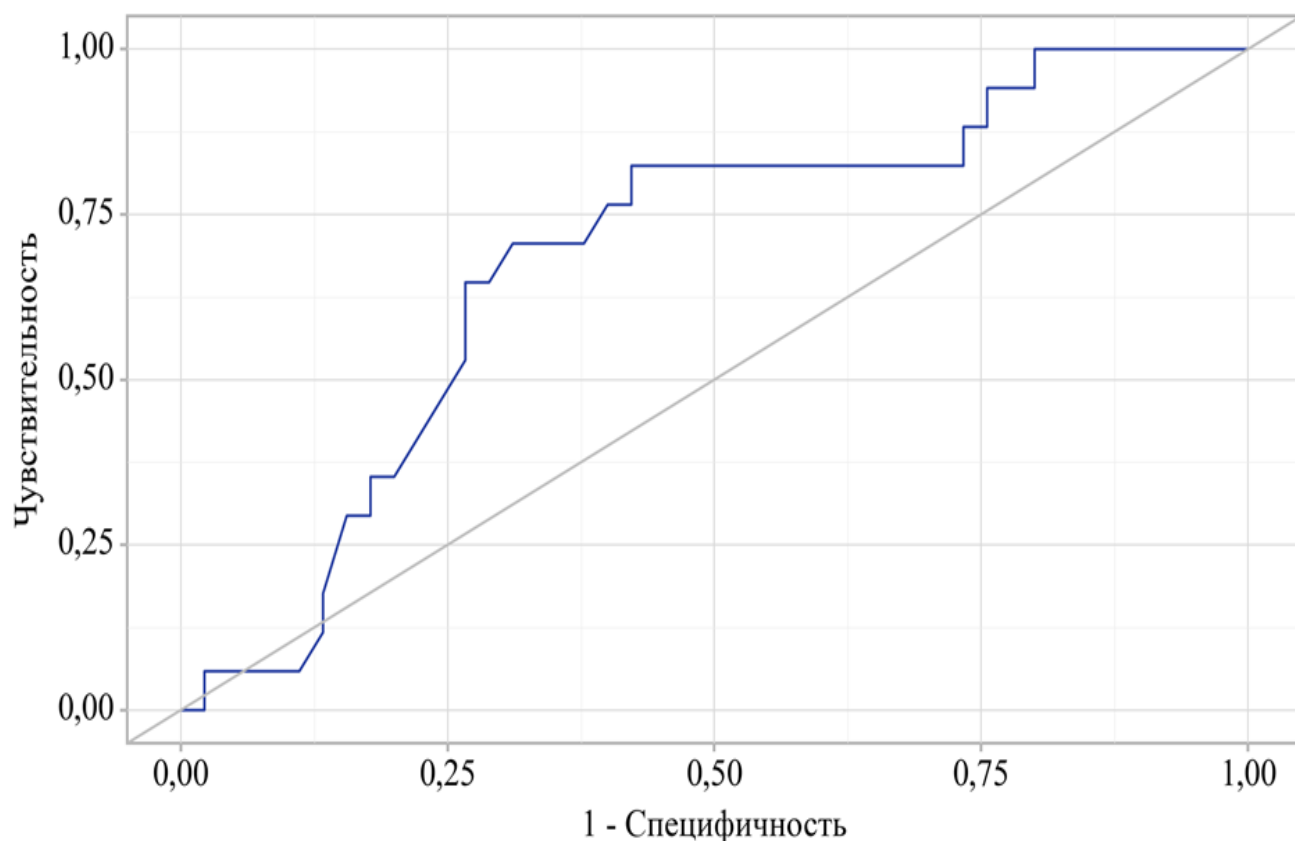


Рисунок 13 – Дискриминационная способность НЛО через 6 недель при прогнозировании ОО

Предиктором развития ОО выявлен показатель НЛО через 6 недель ($AUC = 0,684$; 95% ДИ: $0,544 - 0,824$, $p = 0,027$).

Пороговое значение НЛО через 6 недель - 3,290, что соответствовало наивысшему значению индекса Юдена. При значении НЛО через 6 недель $< 3,290$ прогнозировалось достижение ОО. Чувствительность метода составила 82,4% и специфичность - 57,8%.

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 14)

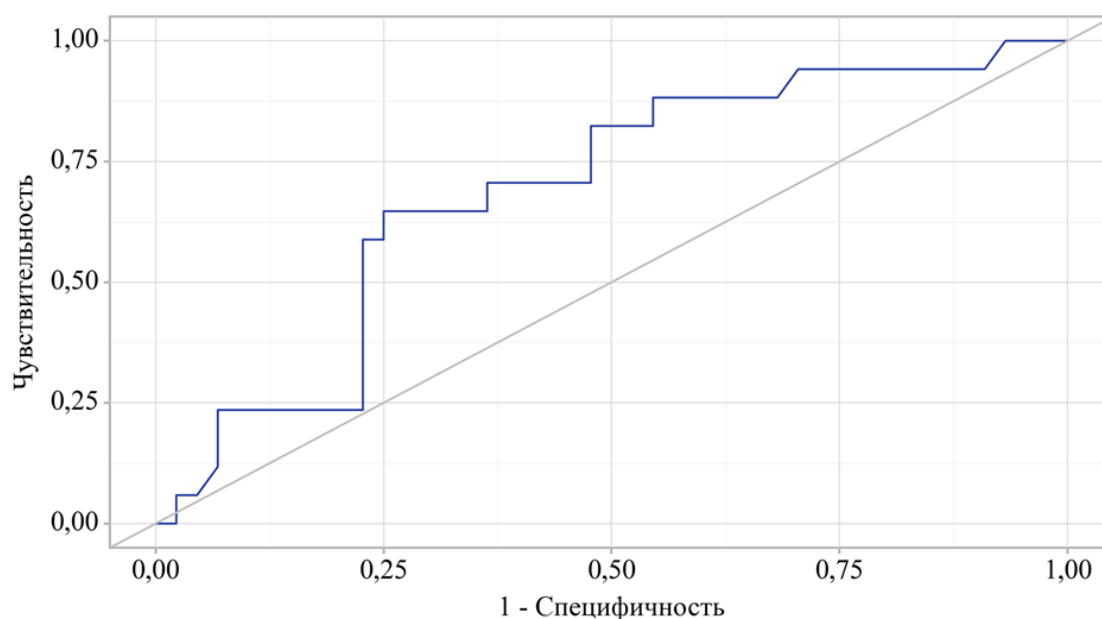


Рисунок 14 – Дискриминационная способность ЛМО через 6 недель при прогнозировании ОО

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 $\geq 3,200$ прогнозировалось достижение ОО. Чувствительность метода составила 64,7% и специфичность - 75,0%.

Далее пациентки были разделены на группы для определения шансов достижения ОО с учетом полученных пороговых значений.

По сравнению с группой, где значение ТЛО ч/6 недель выше 219, шанс достичь ОО в группе ТЛО ч/6 недель < 219 был выше в 7,841 раза, отмечены статистически значимые различия шансов (95% ДИ: 1,604 – 38,333) (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота достижения ОО в зависимости от ТЛО через 6 недель

Показатель	Категории	ТЛО через 6 недель		p
		ТЛО ч/6 недель > 219	ТЛО ч/6 недель < 219	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	23 (92,0)	22 (59,5)	0,008
	объективный ответ есть	2 (8,0)	15 (40,5)	

По сравнению с группой, где значение НЛО через 6 недель более 3,290, вероятность достичь ОО в группе НЛО через 6 недель <3,290 была выше в 6,386 раза, отмечены статистически значимые различия шансов (95% ДИ: 1,606 – 25,387) (Таблица 18).

Таблица 18 – Частота достижения ОО в зависимости от НЛО через 6 недель

Показатель	Категории	НЛО через 6 недель		p
		НЛО ч\6 недель>3.29	НЛО ч\6 недель<3.29	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	26 (89,7)	19 (57,6)	0,009
	объективный ответ есть	3 (10,3)	14 (42,4)	

По сравнению с группой, где показатель ЛМО через 6 недель выше 3.2, вероятность достичь ОО в группе ЛМО через 6 недель <3.2 была ниже в 5,333 раза, отмечены статистически значимые различия шансов (ОШ = 0,188; 95% ДИ: 0,056 – 0,627) (Таблица 19).

Таблица 19 – Частота достижения ОО в зависимости от ЛМО через 6 недель

Показатель	Категории	ЛМО через 6 недель		p
		ЛМО ч/6 недель>3.2	ЛМО ч/6 недель<3.2	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	11 (50,0)	32 (84,2)	0,007
	объективный ответ есть	11 (50,0)	6 (15,8)	

По сравнению с группой, где показатель СИ через 6 недель выше 865, шанс достичь ОО в группе СИ через 6 недель <865 был выше в 5,833 раза, отмечены статистически значимые различия шансов (95% ДИ: 1,470 – 23,155) (Таблица 20).

Таблица 20 – Частота достижения ОО в зависимости от СИ через 6 недель

Показатель	Категории	СИ через 6 недель		p
		СИ через 6 недель >865	СИ через 6 недель <865	
Объективный ответ	объективный ответ не достигнут	25 (89,3)	20 (58,8)	0,010
	объективный ответ есть	3 (10,7)	14 (41,2)	

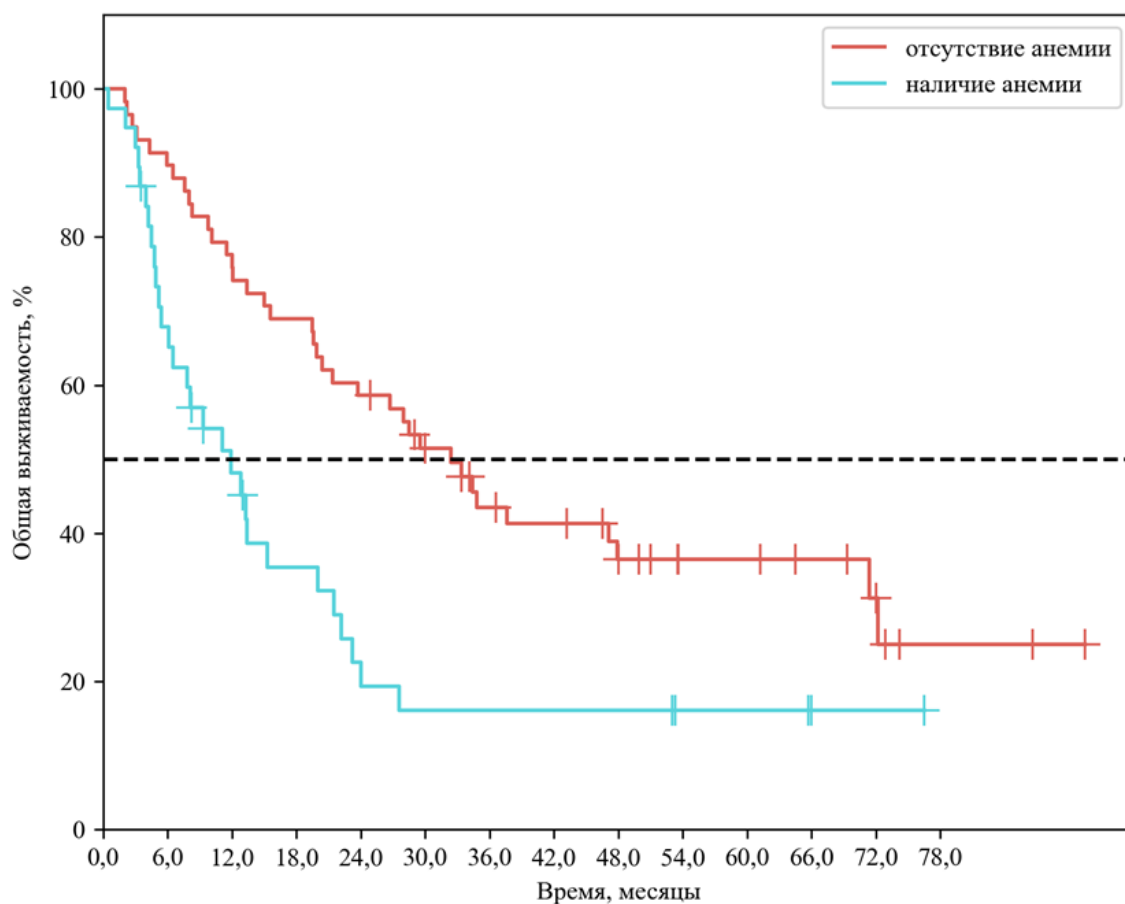
Таким образом, не было установлено влияния на достижение ОО проведения лучевой терапии, а также лечения бевацизумабом в анамнезе, количества линий лекарственной терапии до применения ИКТИ, гистологического типа опухоли, уровень PD-L1 также не являлся статистически значимым предиктором ОО. В то же время при отсутствии анемии, СИИВ через 6 недель от начала иммунотерапии <865, ТЛО через 6 недель <219, НЛО через 6 недель <3,29 и ЛМО через 6 недель >3,2, а также при развитии негематологической токсичности в процессе терапии ИКТИ повышается вероятность достижения ОО.

4.2 Прогностические биомаркеры, влияющие на выживаемость при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

Нами было проанализировано влияние на ОВ и ВБП таких возможных предиктивных факторов как уровень PD-L1, гистологический тип опухоли, распространенность заболевания на момент начала терапии ИКТИ, анемия и негематологическая токсичность, лучевая терапия в анамнезе, ECOG статус, число органов с метастазами, а также показатели периферической крови.

4.2.1 Влияние анемии на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

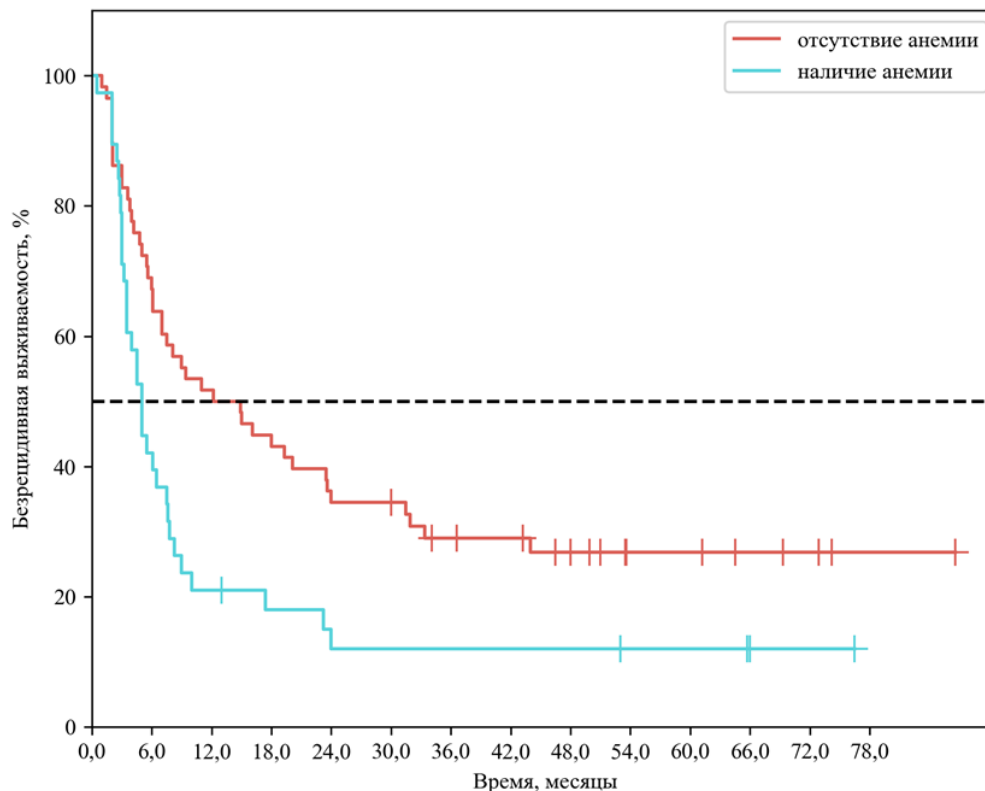
Медиана ОВ в группе пациенток без наличия анемии составила 32,4 мес. (95% ДИ: 20,4 – 47,9), при этом у пациенток с выявленной анемией лишь 11,9 мес. (95% ДИ: 6,1 – 20,0) ($p = 0,002$) (Рисунок 15).



отсутствие анемии														
Наблюдений	58	52	44	40	34	27	21	19	14	10	10	8	5	2
Цензурировано	0	0	0	0	0	3	5	6	9	13	13	15	17	19
Событий	0	6	14	18	24	28	32	33	35	35	35	35	36	37
наличие анемии														
Наблюдений	38	25	16	11	6	5	5	5	5	3	3	1	1	0
Цензурировано	0	1	3	4	4	4	4	4	4	6	6	8	8	9
Событий	0	12	19	23	28	29	29	29	29	29	29	29	29	29

Рисунок 15 – ОВ в зависимости от наличия анемии

Медиана ВБП в группе пациенток без наличия анемии составила 14,9 мес. (95% ДИ: 7,0 – 23,6), медиана ВБП в группе пациенток с наличием анемии составила 5,0 мес. (95% ДИ: 3,5 – 7,5) ($p=0,008$) (Рисунок 16).



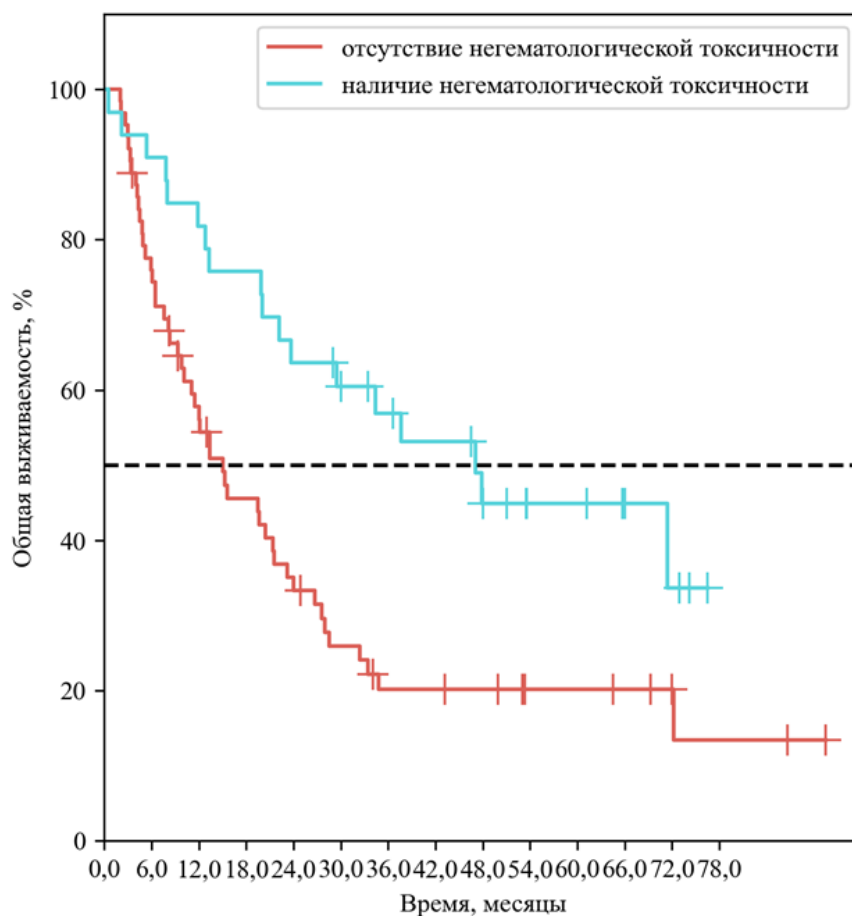
отсутствие анемии														
Наблюдений	58	39	30	25	20	19	15	14	10	6	6	4	3	1
Цензурировано	0	0	0	0	0	1	2	3	6	10	10	12	13	15
Событий	0	19	28	33	38	38	41	41	42	42	42	42	42	42
наличие анемии														
Наблюдений	38	16	8	6	4	4	4	4	4	3	3	1	1	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	4	4	5
Событий	0	22	30	31	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33

Рисунок 16 –ВБП в зависимости от наличия анемии

4.2.2 Влияние развития негематологической токсичности на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки

Медиана ОВ в группе пациенток без развития негематологической токсичности в процессе лечения составила 15 мес. (95% ДИ: 9,8 – 21,5), медиана

ОВ среди пациенток с наличием негематологической токсичности составила 47,1 мес. (95% ДИ: 22,2 – ∞) ($p=0,002$) (Рисунок 17).



отсутствие негематологической токсичности

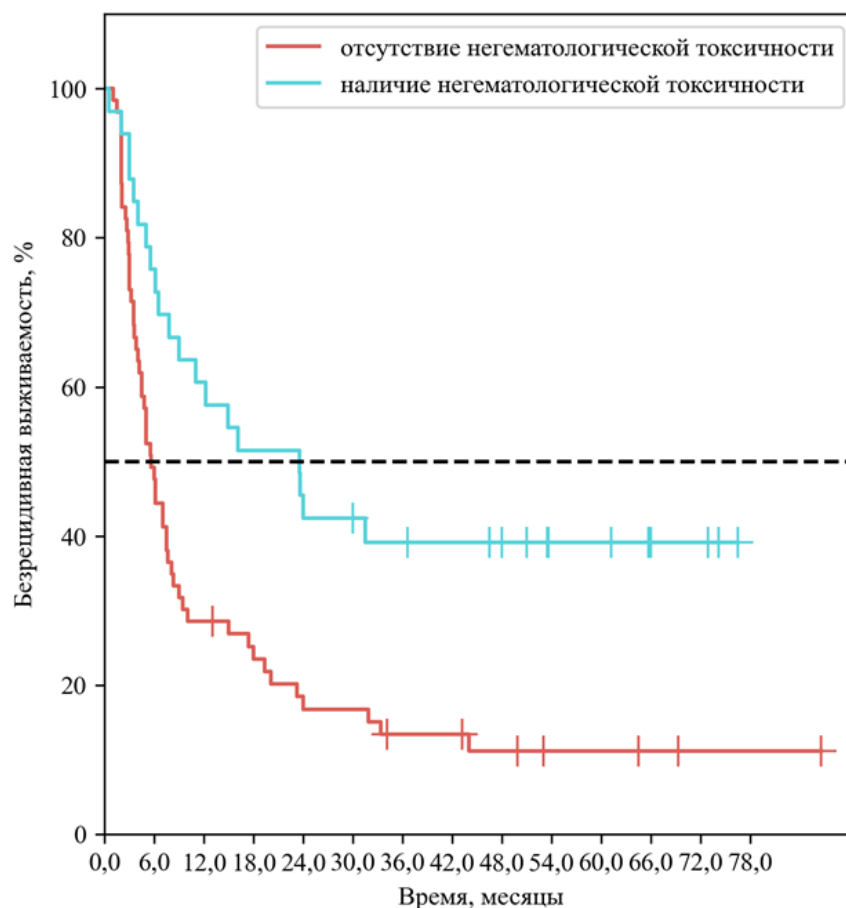
Наблюдений	63	47	33	26	19	14	10	10	9	6	6	5	3	2
Цензурировано	0	1	3	4	4	5	6	6	7	10	10	11	13	13
Событий	0	15	27	33	40	44	47	47	47	47	47	47	47	48

наличие негематологической токсичности

Наблюдений	33	30	27	25	21	18	16	14	10	7	7	4	3	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	2	3	4	6	9	9	12	12	15
Событий	0	3	6	8	12	13	14	15	17	17	17	17	18	18

Рисунок 17 – ОВ в зависимости от негематологической токсичности

Медиана ВБП в группе пациенток без развития негематологической токсичности составила 5,6 мес. (95% ДИ: 4,2 – 7,5), медиана ВБП среди пациенток с наличием негематологической токсичности составила 23,5 мес. (95% ДИ: 7,8 – ∞) ($p<0,001$) (Рисунок 18).



отсутствие негематологической токсичности

Наблюдений	63	30	18	14	10	10	7	7	5	3	3	2	1	1
Цензурировано	0	0	0	1	1	1	2	2	3	5	5	6	7	7
Событий	0	33	45	48	52	52	54	54	55	55	55	55	55	55

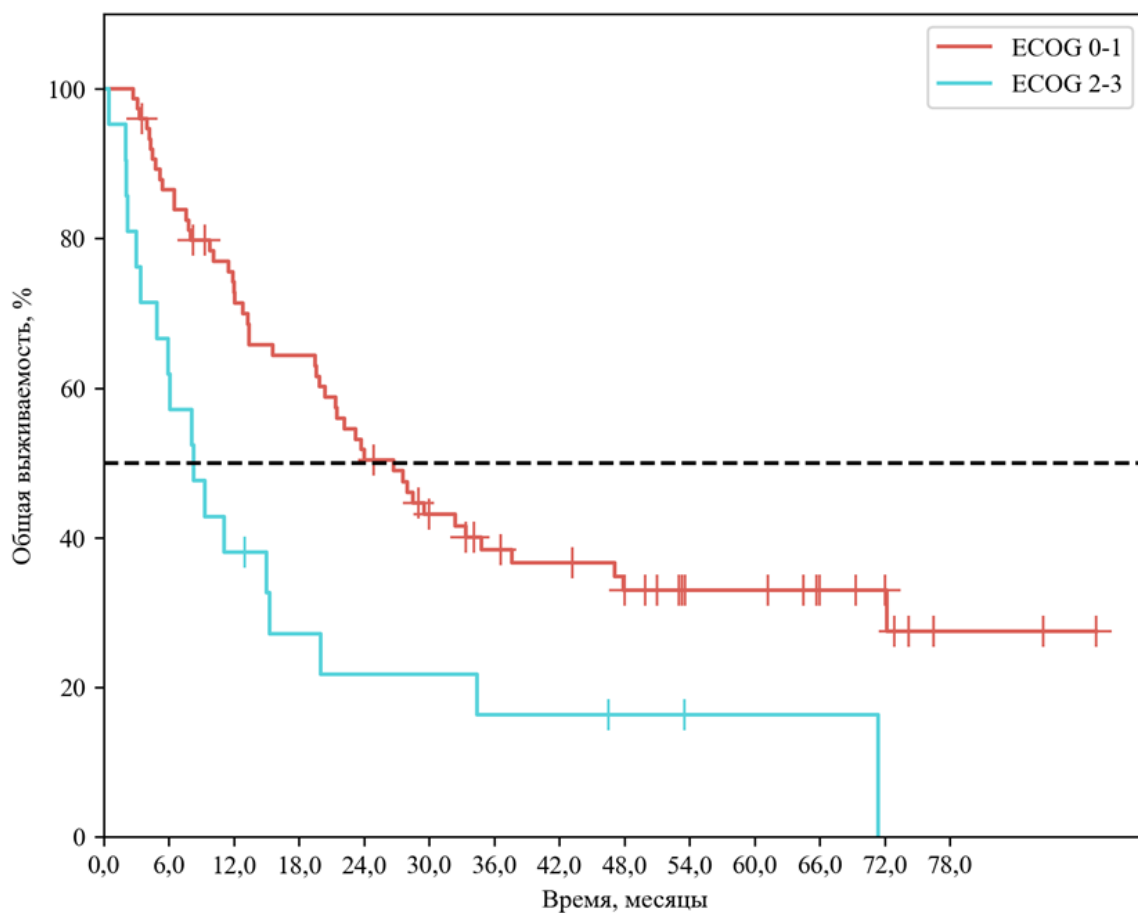
наличие негематологической токсичности

Наблюдений	33	25	20	17	14	13	12	11	9	6	6	3	3	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	1	1	2	4	7	7	10	10	13
Событий	0	8	13	16	19	19	20	20	20	20	20	20	20	20

Рисунок 18 – ВБП в зависимости от негематологической токсичности

4.2.3 Влияние статуса ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) перед началом терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки

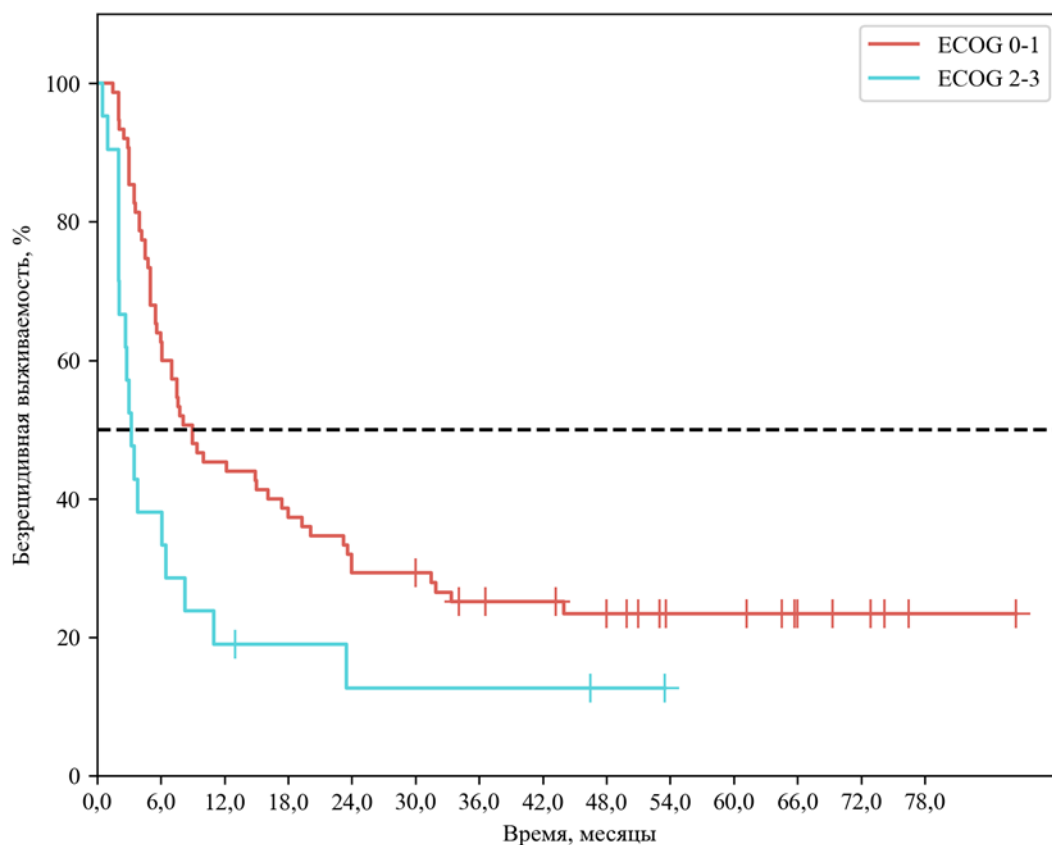
Медиана ОВ в группе пациенток с ECOG 0-1 составила 26,7 мес. (95% ДИ: 19,6 – 34,8), медиана ОВ составила в группе пациенток с ECOG 2-3 - 8,3 мес. (95% ДИ: 3,4 – 15,3) ($p=0,004$) (Рисунок 19).



ECOG 0-1														
Наблюдений	75	64	52	46	36	28	23	21	17	12	12	8	6	2
Цензурировано	0	1	3	3	3	6	8	9	11	16	16	20	22	25
Событий	0	10	20	26	36	41	44	45	47	47	47	47	47	48
ECOG 2-3														
Наблюдений	21	13	8	5	4	4	3	3	2	1	1	1	0	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3
Событий	0	8	13	15	16	16	17	17	17	17	17	17	18	18

Рисунок 19 – ОВ в зависимости от статуса ECOG

Медиана ВБП в группе пациенток с ECOG 0-1 составила 9,0 мес. (95% ДИ: 6,1 – 17,4), медиана ВБП в группе пациенток с ECOG 2-3 составила 3,2 мес. (95% ДИ: 2,0 – 6,5) ($p = 0,013$) (Рисунок 20).



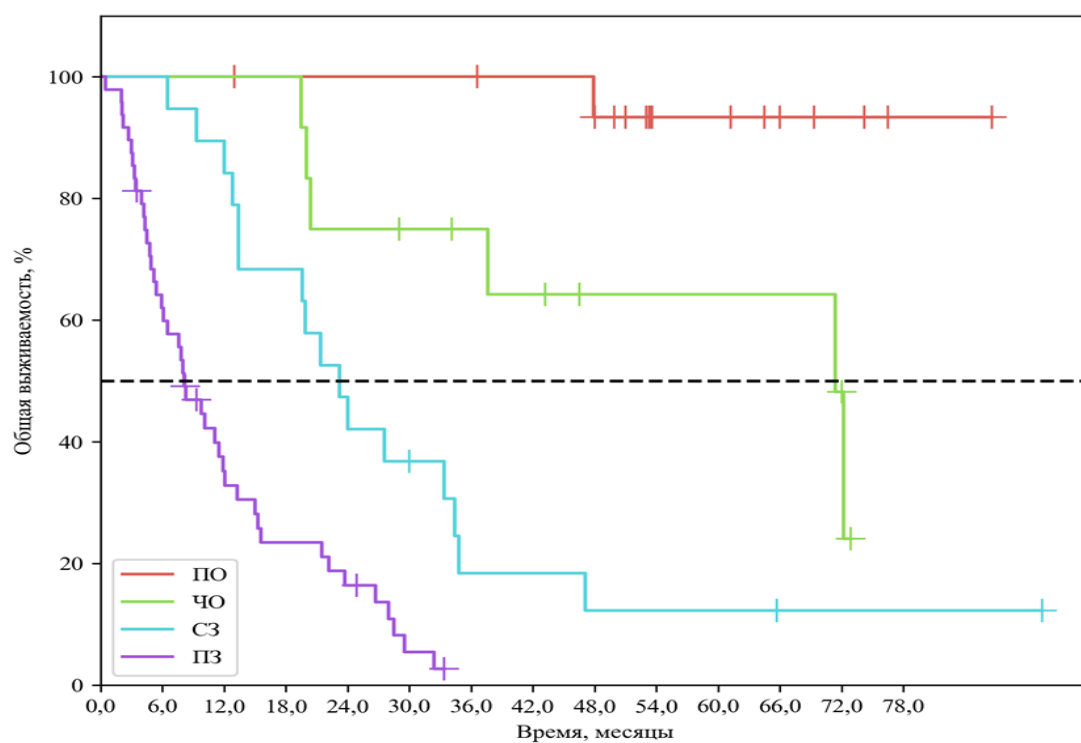
ECOG 0-1														
Наблюдений	75	47	34	28	22	21	17	16	13	9	9	5	4	1
Цензурировано	0	0	0	0	0	1	2	3	5	9	9	13	14	17
Событий	0	28	41	47	53	53	56	56	57	57	57	57	57	57
ECOG 2-3														
Наблюдений	21	8	4	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3
Событий	0	13	17	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

Рисунок 20 – ВБП в зависимости от статуса ECOG

4.2.4 Влияние полученного ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета на выживаемость пациенток

Проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от ответа на иммунотерапию.

У пациенток, получивших на фоне ИКТИ ПО, медиана ОВ не была достигнута, в группе ЧО составила 71,4 мес. (95% ДИ: 20,0 – ∞), при СЗ - 23,2 мес. (95% ДИ: 13,4 – 34,4) и в случае прогрессирования - 8,1 мес. (95% ДИ: 5,4 – 11,9) ($p < 0,001$). (Рисунок 21).



ПО														
Наблюдений	17	17	17	16	16	16	16	15	13	7	7	4	3	1
Цензурировано	0	0	0	1	1	1	1	2	3	9	9	12	13	15
Событий	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
ЧО														
Наблюдений	12	12	12	12	9	8	7	6	4	4	4	4	2	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	1	2	2	4	4	4	4	5	6
Событий	0	0	0	0	3	3	3	4	4	4	4	4	5	6
СЗ														
Наблюдений	19	19	16	13	8	6	3	3	2	2	2	1	1	1
Цензурировано	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Событий	0	0	3	6	11	12	15	15	16	16	16	16	16	16
ПЗ														
Наблюдений	48	29	15	10	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	1	3	3	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5
Событий	0	18	30	35	38	42	43	43	43	43	43	43	43	43

Рисунок 21 – ОВ в зависимости от ответа на терапию ИКТИ

4.2.5 Влияние уровня PD-L1 на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

При оценке общей выживаемости в зависимости от уровня PD-L1 с помощью ROC-анализа было выявлено, что уровень PD-L1 не является статистически значимым предиктором смерти на фоне терапии ИКТИ (AUC =

0,549; 95% ДИ: 0,420 – 0,678, $p = 0,450$) или прогрессирования заболевания (AUC = 0,600; 95% ДИ: 0,452 – 0,748, $p = 0,178$).

4.2.6 Влияние количества зон метастазирования на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

Проанализирована ОВ у пациенток с наличием отдаленных метастазов в зависимости от количества пораженных органов на момент начала иммунотерапии. При поражении одного органа медиана ОВ составила 28,5 месяцев (95% ДИ: 20,0 – ∞), если было поражено 2 и более органов, то 15,6 месяцев (95% ДИ: 9,8 – 34,8) ($p = 0,064$) (Рисунок 22).

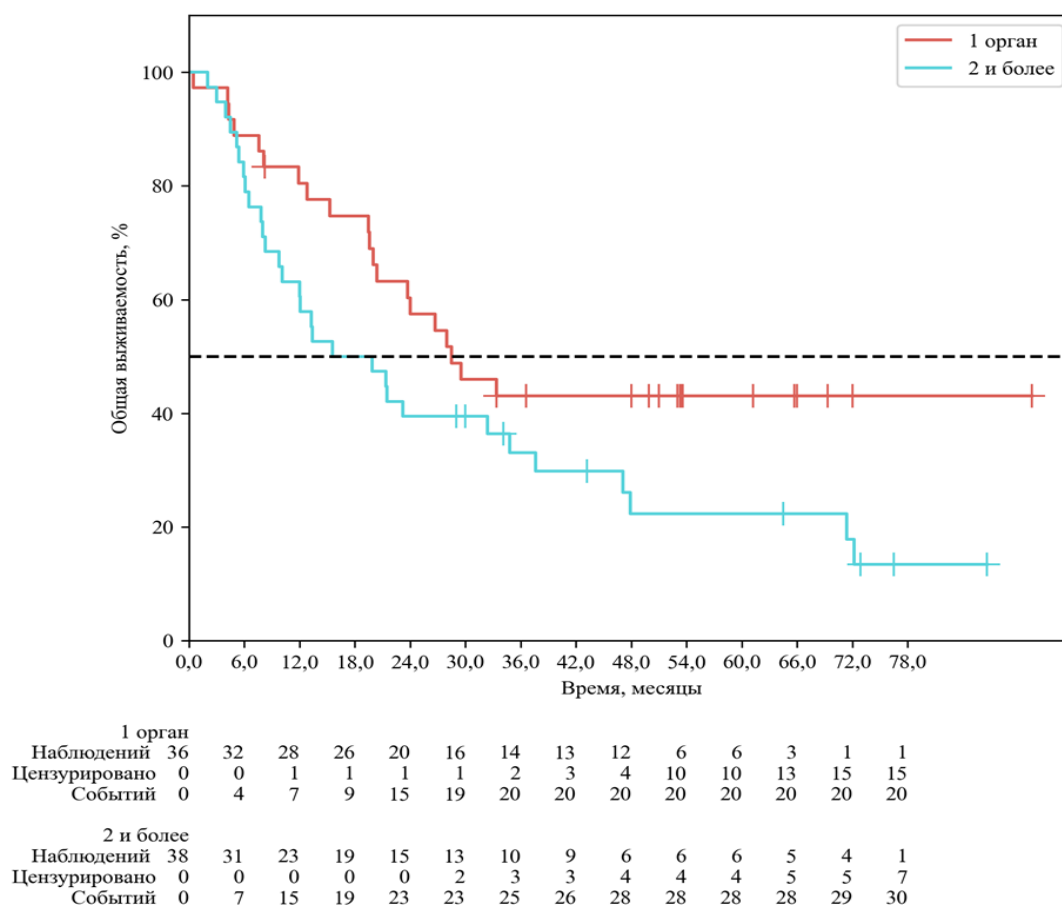
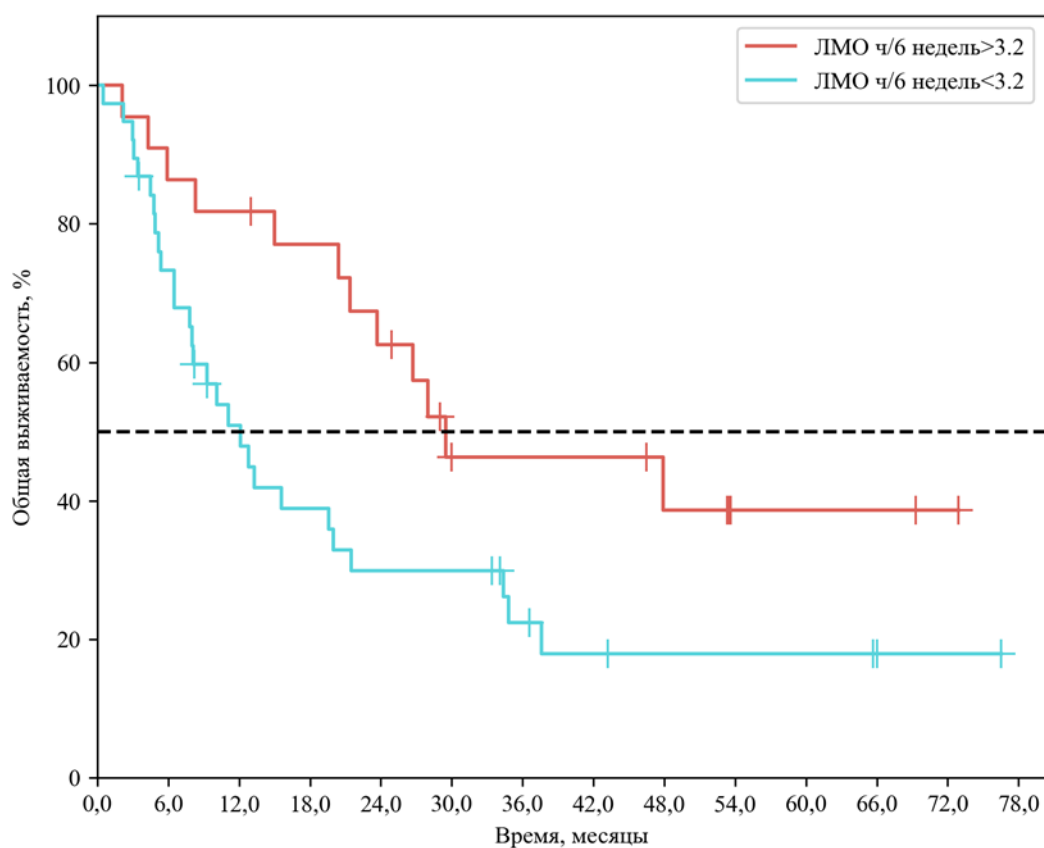


Рисунок 22 – ОВ в зависимости от количества органов с метастазами

4.2.7 Влияние параметров периферической крови на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

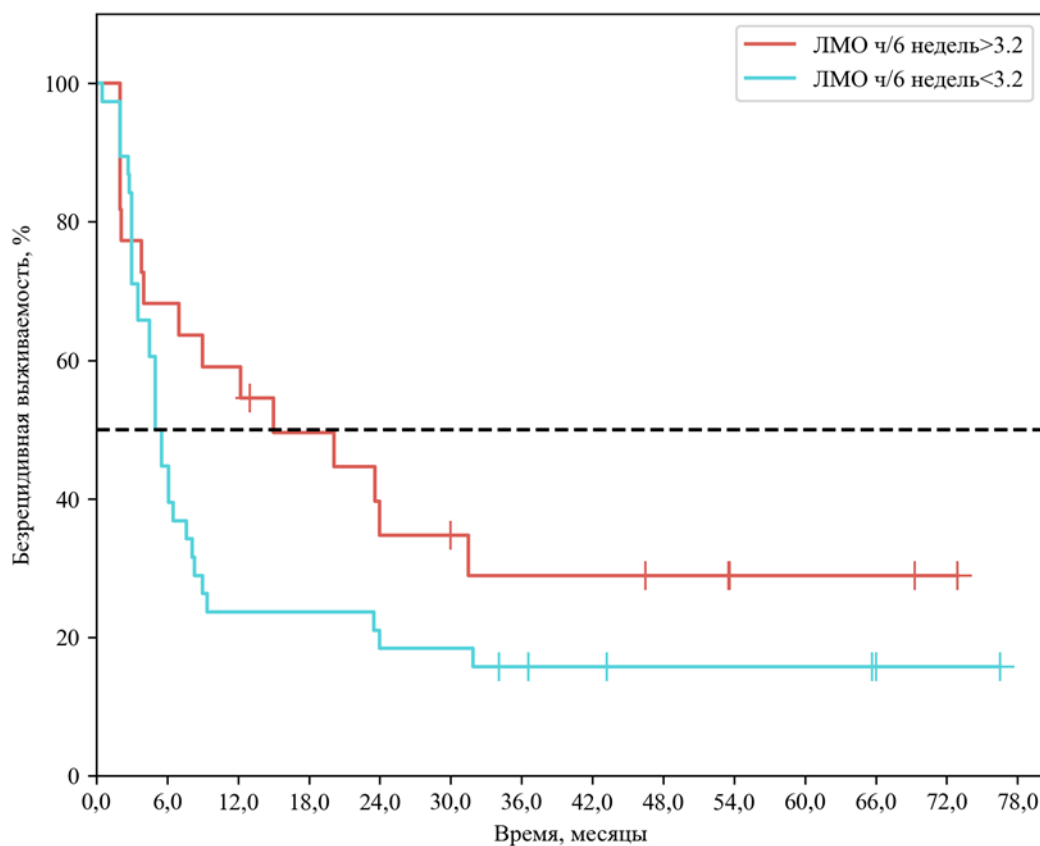
Нами проанализирована ОВ у исследуемых в зависимости от показателя ЛМО через 6 недель после начала терапии. В группе больных с ЛМО через 6 недель более 3.2 медиана ОВ составила 29,5 месяцев (95% ДИ: 20,4 – ∞), а в группе ЛМО через 6 недель менее 3.2 - 12,1 месяцев (95% ДИ: 7,8 – 20,0) ($p = 0,023$) (Рисунок 23).



ЛМО ч/6 недель > 3.2														
Наблюдений	22	19	18	16	13	7	7	7	5	2	2	2	1	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	4	4	4	5	8	8	8	9	10
Событий	0	3	4	5	8	11	11	11	12	12	12	12	12	12
ЛМО ч/6 недель < 3.2														
Наблюдений	38	27	17	13	10	10	6	4	3	3	3	1	1	0
Цензурировано	0	1	3	3	3	3	5	6	7	7	7	9	9	10
Событий	0	10	18	22	25	25	27	28	28	28	28	28	28	28

Рисунок 23 – ОВ в зависимости от ЛМО через 6 недель

Проведен анализ ВБП у исследуемых в зависимости от ЛМО через 6 недель и не получены статистически значимые различия ($p = 0,103$). В группе больных с ЛМО через 6 недель более 3.2 медиана ВБП составила 15 месяцев (95% ДИ: 3,8 – 31,5), а в группе ЛМО через 6 недель менее 3.2 – 5,0 месяцев (95% ДИ: 3,5 – 7,6) (Рисунок 24).



ЛМО ч/6 недель > 3.2														
Наблюдений	22	15	13	10	7	6	5	5	4	2	2	2	1	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	2	2	2	3	5	5	5	6	7
Событий	0	7	9	11	14	14	15	15	15	15	15	15	15	15
ЛМО ч/6 недель < 3.2														
Наблюдений	38	17	9	9	7	7	5	4	3	3	3	1	1	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	1	2	3	3	3	5	5	6
Событий	0	21	29	29	31	31	32	32	32	32	32	32	32	32

Рисунок 24 – ВБП в зависимости от ЛМО через 6 недель

В зависимости от других исследуемых показателей периферической крови мы не выявили достоверно значимые различия в выживаемости пациенток.

4.2.8 Влияние проведения лучевой терапии в анамнезе на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

Медиана ОВ в группе применения ЛТ в анамнезе составила 23,7 месяцев (95% ДИ: 13,4 – 34,8), а в группе отсутствия – 15,0 месяцев (95% ДИ: 8,0 – 28,5) ($p = 0,285$) (Рисунок 25).

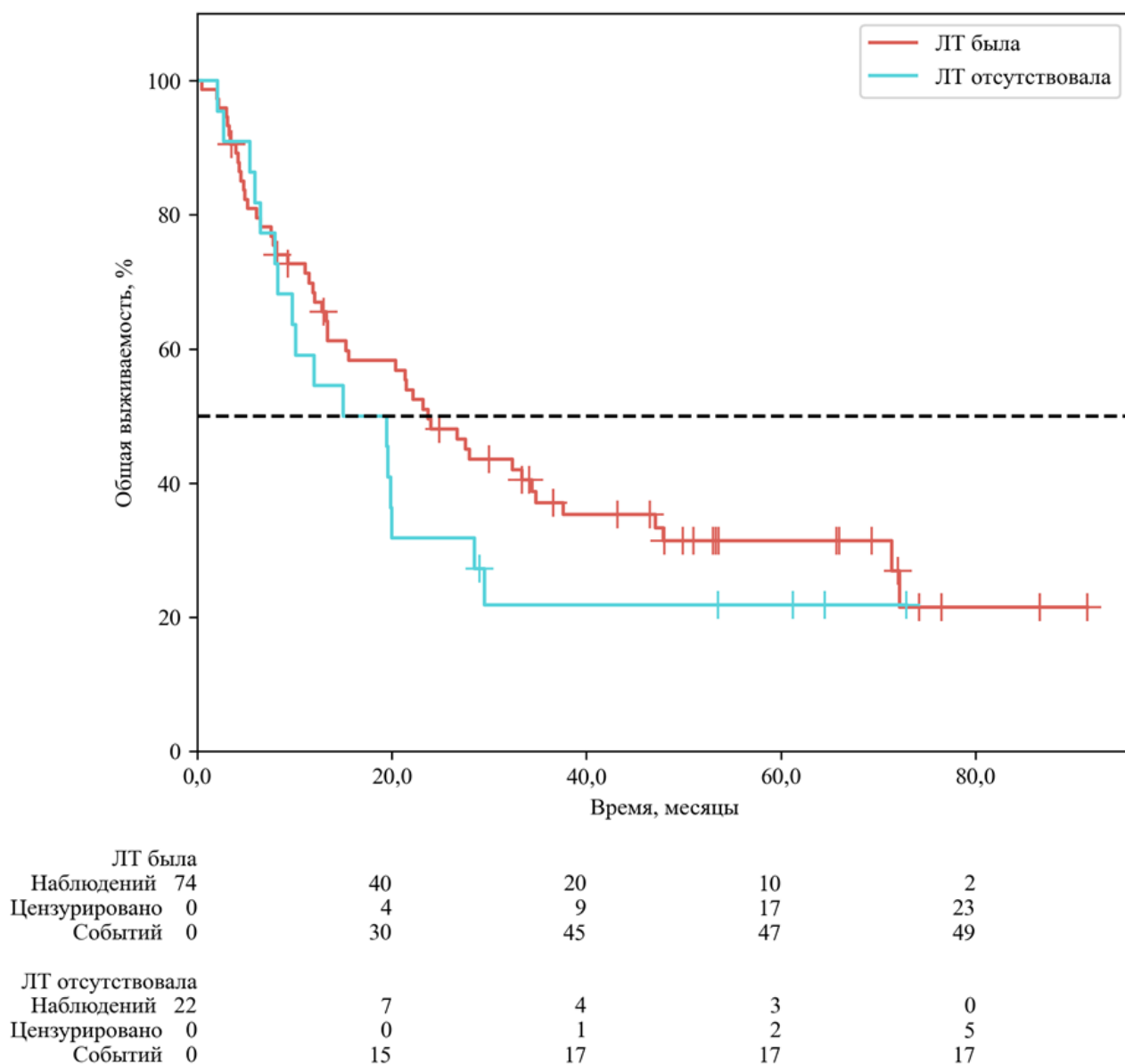


Рисунок 25 – ОВ в зависимости от применения лучевой терапии в анамнезе

Медиана ВБП в группе применения ЛТ в анамнезе составила 7,8 месяцев (95% ДИ: 5,6 – 16,1), а в группе отсутствия – 4,8 месяцев (95% ДИ: 3,0 – 14,9) ($p = 0,341$) (Рисунок 26).

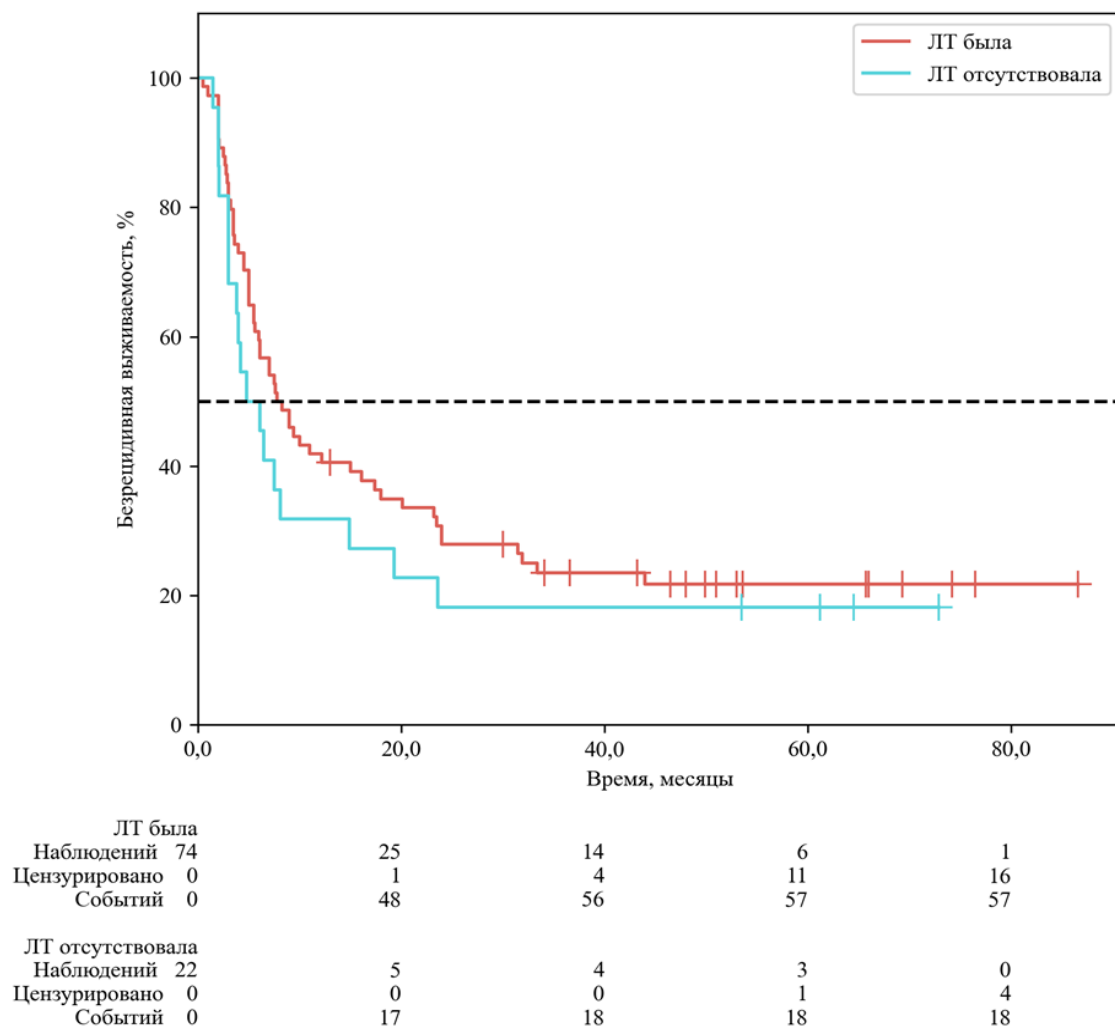


Рисунок 26 – ВБП в зависимости от применения лучевой терапии в анамнезе

4.2.9 Влияние применения бевацизумаба в анамнезе на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

Мы изучили влияние применения бевацизумаба в анамнезе на выживаемость пациенток.

Медиана ОВ в группе применения бевацизумаба до лечения ИКТИ составила 20,4 месяца (95% ДИ: 13,4 – 33,4), а в группе отсутствия – 21,5 месяцев (95% ДИ: 8,3 – 34,8) ($p = 0,896$) (Рисунок 27).

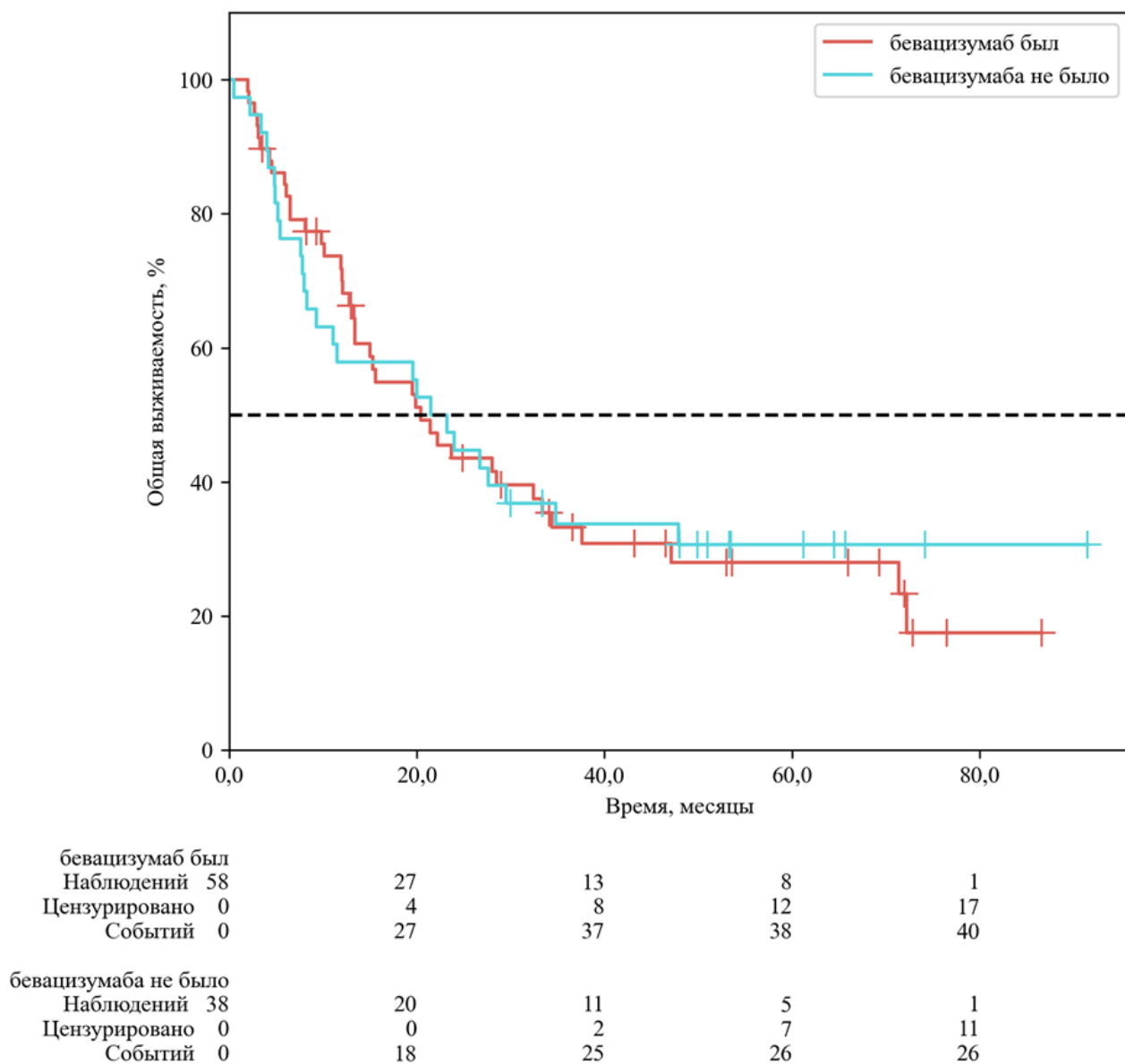


Рисунок 27 – ОВ в зависимости от применения бевацизумаба в анамнезе

Медиана ВБП в группе применения бевацизумаба до лечения ИКТИ составила 7,6 месяцев (95% ДИ: 5,6 – 14,9), в группе отсутствия бевацизумаба - 6,1 месяцев (95% ДИ: 4,0 – 18,0) ($p = 0,876$) (Рисунок 28).

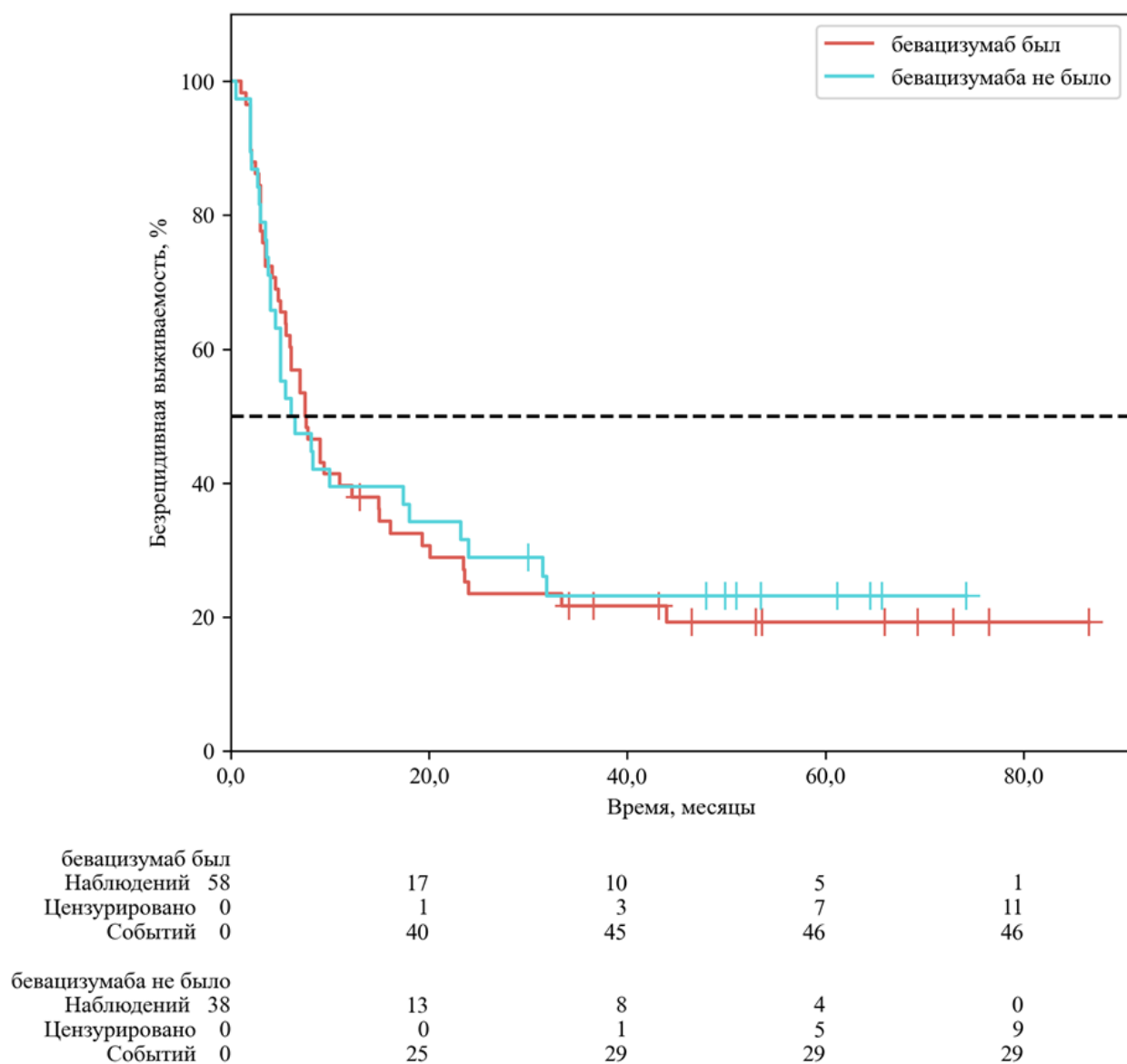
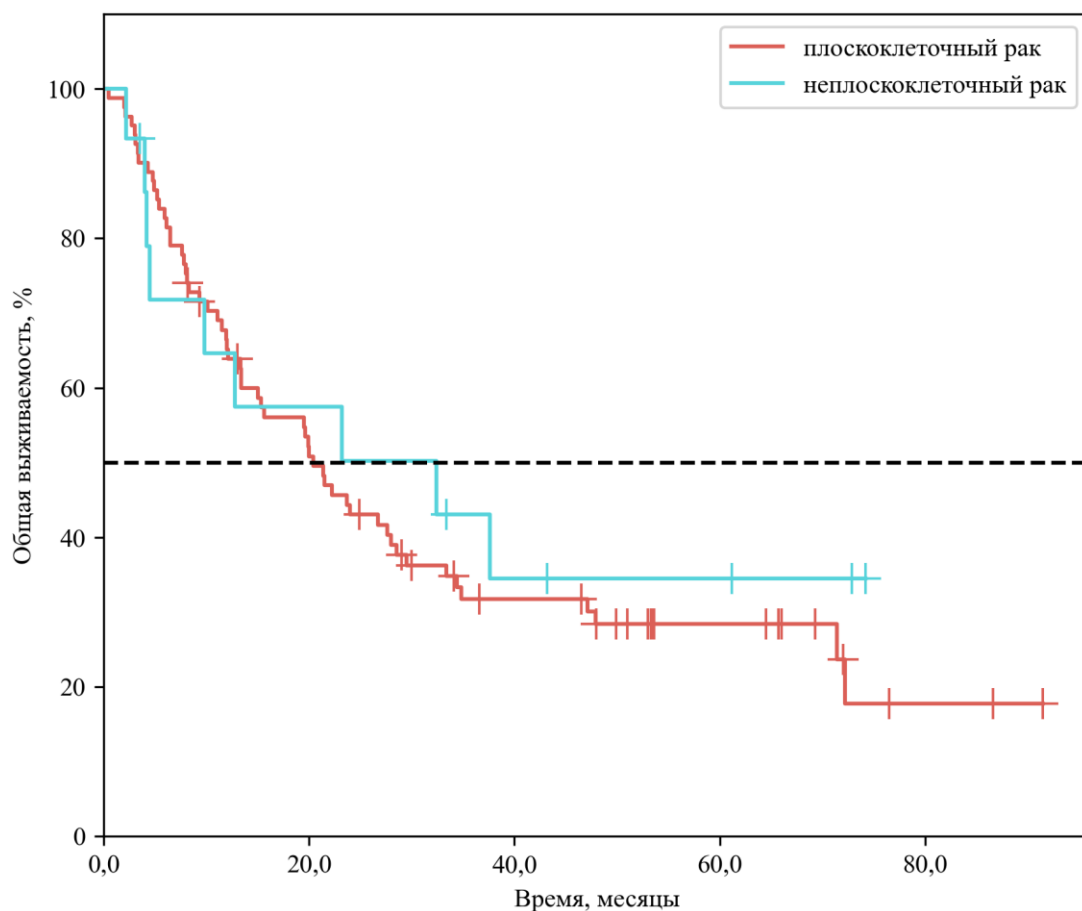


Рисунок 28 – ВБП в зависимости от применения бевацизумаба в анамнезе

4.2.10 Влияние гистологического типа опухоли на выживаемость пациенток с распространенным раком шейки матки на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

Гистологический тип опухоли не оказал влияния на выживаемость пациенток. Медиана ОВ в группе плоскоклеточного рака составила 20,4 месяцев

(95% ДИ: 13,4 – 28,0), а у пациенток с аденокарциномой или аденосквамозным раком – 32,4 месяца (95% ДИ: 4,2 – ∞) ($p = 0,594$) (Рисунок 29).



плоскоклеточный рак					
Наблюдений	81	39	20	10	2
Цензурировано	0	3	8	16	22
Событий	0	39	53	55	57
неплоскоклеточный рак					
Наблюдений	15	8	4	3	0
Цензурировано	0	1	2	3	6
Событий	0	6	9	9	9

Рисунок 29 – ОВ в зависимости от гистологического типа опухоли

Медиана ВБП в группе плоскоклеточного рака составила 7,5 месяцев (95% ДИ: 5,5 – 11,0), в группе неплоскоклеточного рака – 7,5 месяцев (95% ДИ: 2,9 – 24,0) ($p = 0,697$) (Рисунок 30).

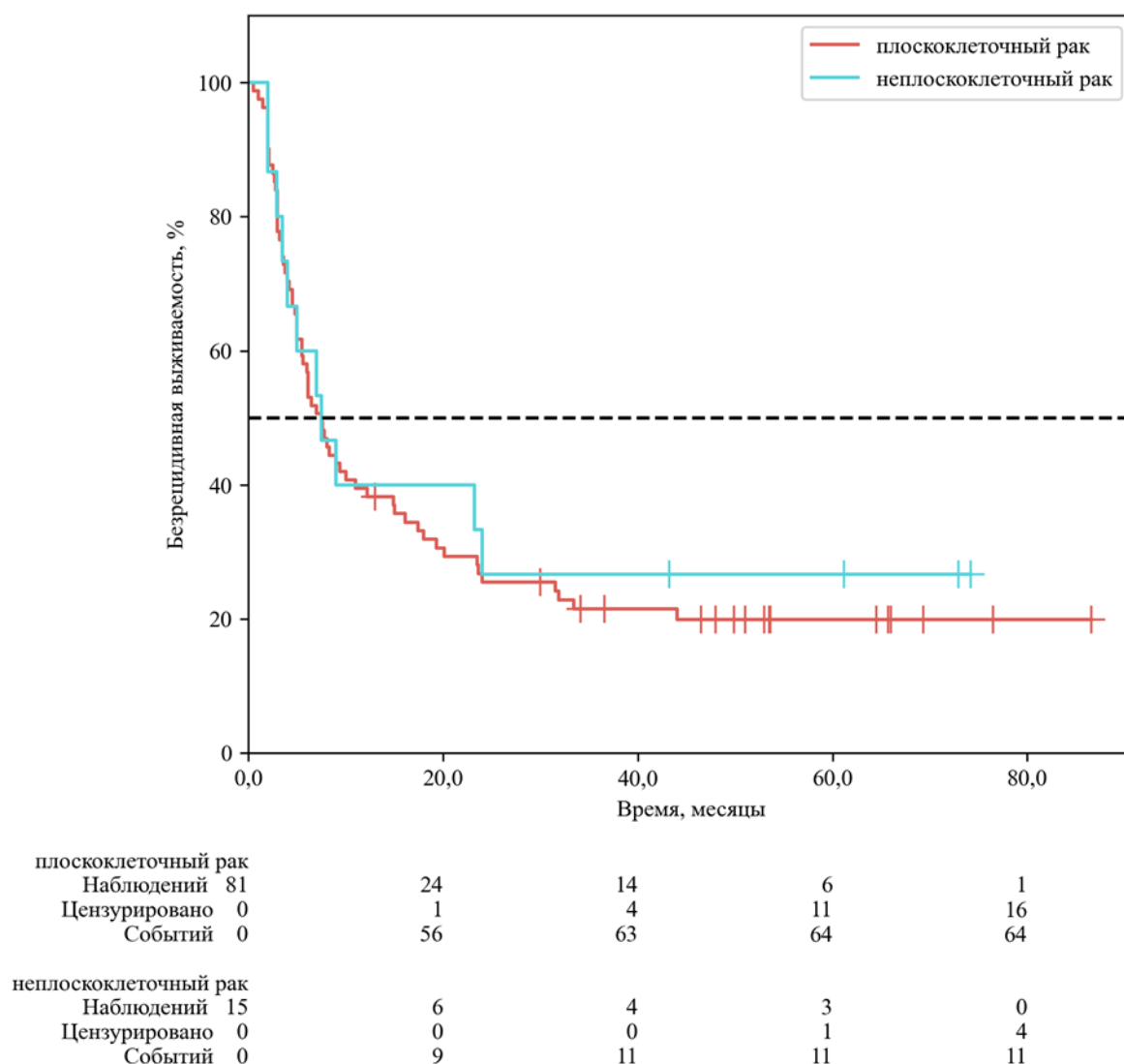


Рисунок 30 – ВБП в зависимости от гистологического типа опухоли

На основании изложенного можно сделать вывод о том, 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. Тем не менее определено, что отсутствие анемии позитивно влияет на выживаемость, что наводит на мысль о необходимости коррекции анемии как на этапе до начала иммунотерапии, так и в процессе лечения. Также определено, что развитие негематологической токсичности в процессе терапии

ИКТИ способствует улучшению ОВ, а функциональный статус ECOG 2-3 негативно влияет на ОВ и ВБП и уровень ЛМО через 6 недель после начала терапии ИКТИ $<3,2$ ухудшает ОВ.

4.3 Однофакторный и многофакторный анализ выживаемости

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 21, Рисунок 31).

Таблица 21 – 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

Продолжение Таблицы 21

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: метакронные 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

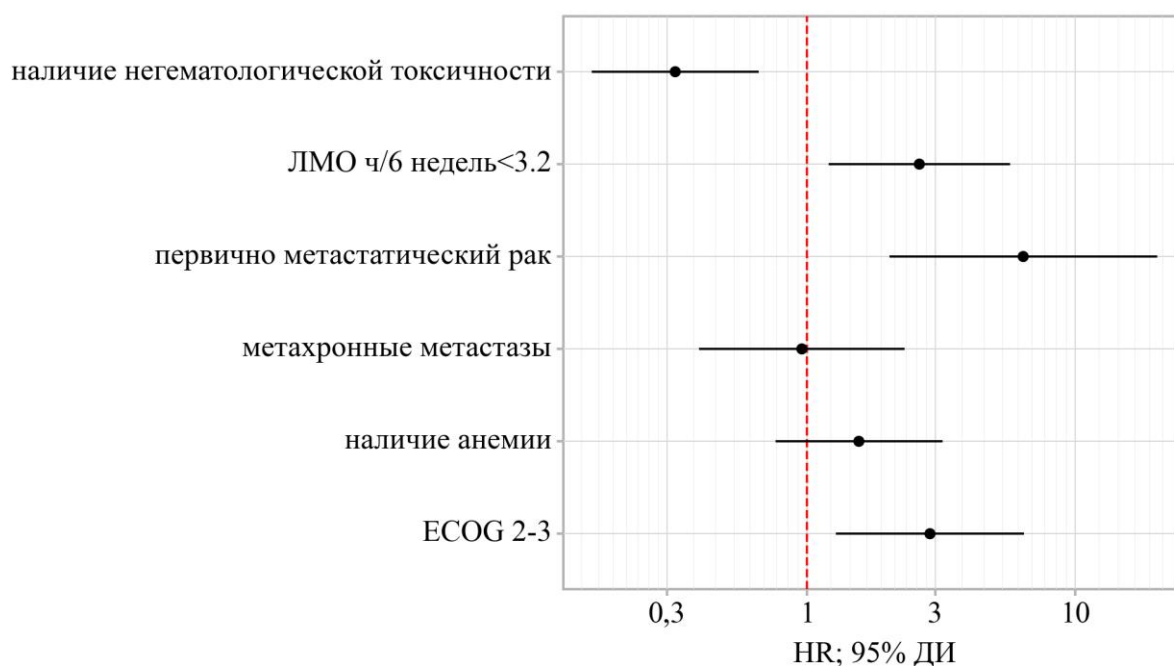


Рисунок 31 – Многофакторный анализ ОВ у пациенток с распространенным РШМ

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 ВБП, а развитие негематологической токсичности улучшают ВБП (ОР 0,385; 95% ДИ 0,204 – 0,727; $p=0,003$) (Таблица 22, Рисунок 32).

Таблица 22 – 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: метакронные метастазы	0,616; 0,315 – 1,204	0,156	1,143; 0,505 – 2,586	0,748
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

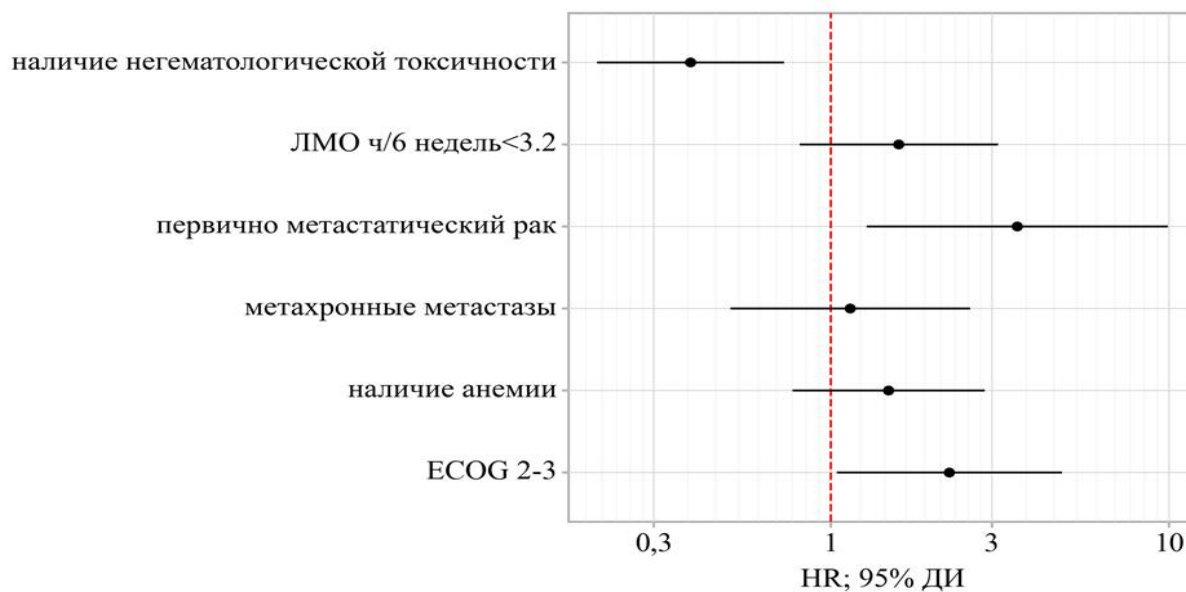
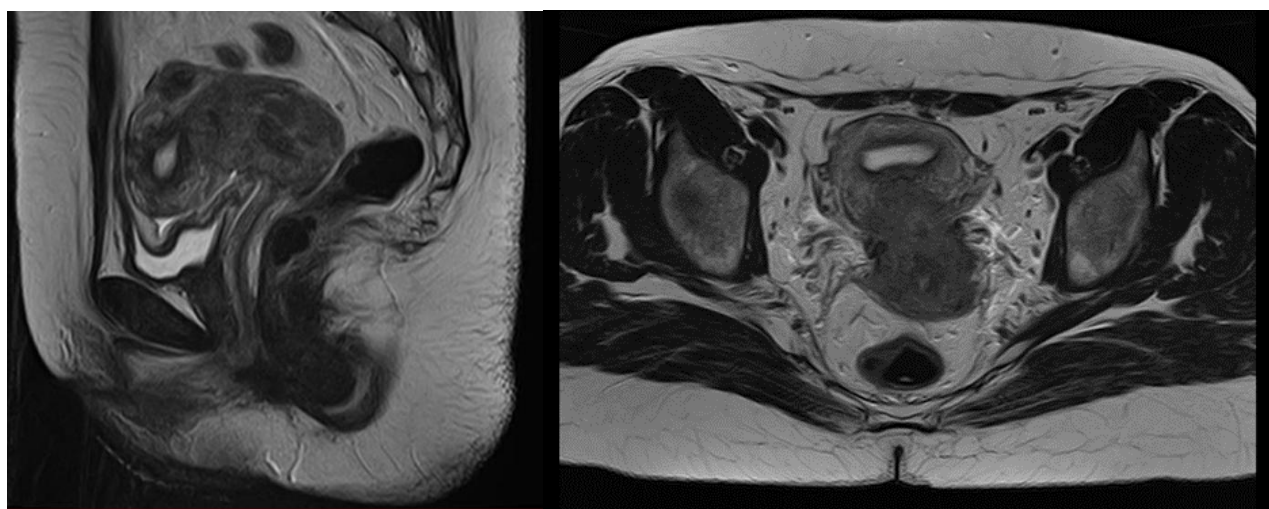


Рисунок 32 – Многофакторный анализ ВВП у пациенток с распространенным РШМ

4.4 Клинические случаи

Клинический случай №1: Пациентка П. Возраст: 37 лет.

01.10.2018 выполнена биопсия шейки матки. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак. Выполнено дообследование. На рисунке 33 представлено МРТ органов малого таза.



А

Б

Рисунок 33 – МРТ органов малого таза от 02.11.2018 г.: А – сагиттальный срез, Б – аксиальный срез

Выставлен клинический диагноз: Основной: Рак шейки матки T2bN0M0 IIВ ст.

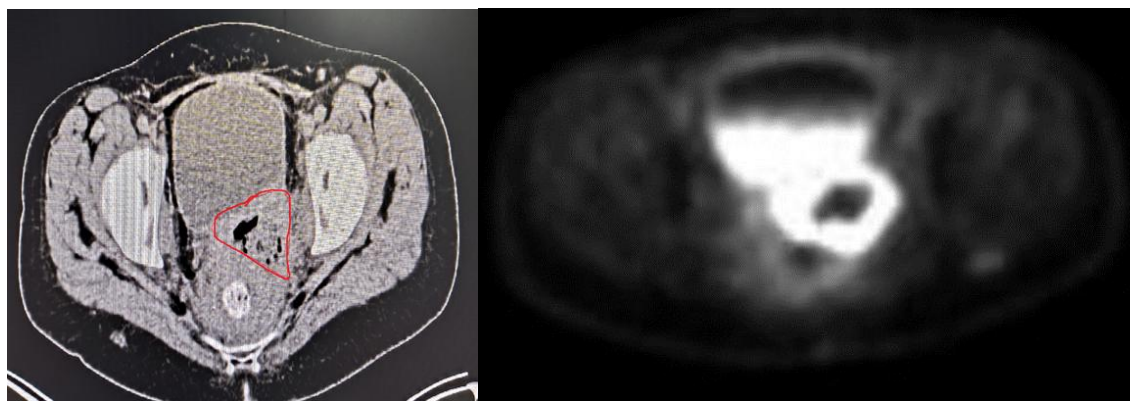
Сопутствующее заболевание: ВИЧ 4А, АРВТ.

С 19.11.2018 г. по 12.12.2018 г. проведен 1 этап ХЛТ до СОД 42.5Гр. С 29.01.2019 г. по 20.02.2019 г. – 2 этап ЛТ до СОД 50 Гр. Осложнения: обострение хронического цистита.

В июне 2019 года по УЗИ органов малого таза и брюшной полости заподозрен рецидив заболевания и вторичные изменения в печени. ПЭТ-КТ от 04.07.2019 г. – необходимо исключить рецидив, постлучевые изменения в области малого таза с вовлечением в процесс н/3 левого мочеточника. 11.09.2019 выполнена электроконизация шейки матки и выскабливание цервикального канала. Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак, G2. С октября 2019 г. по январь 2020 г. проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме: паклитаксел плюс карбоплатин.

Прогрессирование в январе 2020 г. - рост рецидивного образования. По данным ИГХ исследования опухоль PD-L1-позитивная. С марта 2020 г. проведено 3 курса пембролизумаба, на фоне лечения отмечалась анемия 3 степени.

По ПЭТ-КТ от 05.06.2020 г. (Рисунок 34): отрицательная динамика, рост образования (в левой боковой стенке шейки матки образование с полостью распада 73х53 мм протяженностью 87 мм, не исключается инвазия в стенки мочевого пузыря, вероятное вовлечение в процесс нижней трети левого мочеточника).



А

Б

Рисунок 34 – Аксиальные изображения малого таза при ПЭТ-КТ от 05.06.2020 г.: А – КТ-срез, Б – ПЭТ-КТ-срез с очагом патологической гиперфиксации РФП

В июне 2020 г. проведен онкологический консилиум: рекомендовано проведение 3 курсов иммунотерапии.

14.07.2020 г. сигмостомия по поводу влагалищно-прямокишечного свища. Переливание 5 доз эритроцитарной взвеси в связи с анемией тяжелой степени.

03.08.2020 г. выполнен 4 курс иммунотерапии – пембролизумаб.

КТ ОМТ от 25.08.2020 г. (Рисунок 35): опухоль шейки матки с распадом, прорастанием прямой, сигмовидной кишки, задней стенки мочевого пузыря, мочеточников.



Рисунок 35 – КТ ОМТ от 25.08.2020 г.

07.09.2020 смерть пациентки.

Клинический случай №2: Пациентка С. Возраст: 63 года.

26.05.2023 выполнена конизация шейки матки и диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала.

Гистологическое исследование: низкодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак, опухоль врастает в строму шейки матки на всю толщину

После дообследования (КТ ОГК, ОБП и МРТ ОМТ) выставлен клинический диагноз:

Основной: Рак шейки матки T3bN1M0 IIIB

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая нефропатия С3а.

С 26.06.2023 по 29.07.2023 проведена ДЛТ на фоне цисплатина №5 до СОД 62Гр. В связи с анемией лечение прервано.

В ноябре 2023 зафиксирован продолженный рост опухоли (в структуре шейки матки с переходом на тело матки и свод влагалища образование 53х32х51 мм, в остальном не выявлено ПЭТ-КТ данных за наличие очагов патологической метаболической активности).

С 05.12.2023 по 25.04.2024 – 6 курсов ХТТ паклитаксел плюс карбоплатин плюс бевацизумаб. В связи с острым артритом далее таргетная терапия не проводилась.

МРТ ОМТ от июля 2024: в шейке матки образование с нечеткими границами, распространяющееся на проксимальную 2/3 тела матки размерами 7,7х5,3х5,9 см.

По данным ИГХ исследования: PD-L1 CPS 5, MSS.

В августе 2024 начата терапия ИКТИ - пембролизумаб 200 мг, цикл 21 день. МРТ ОМТ от 15.10.2024: в шейке матки образование с нечеткими границами, распространяющееся на проксимальную 1/3 тела матки размерами 3х4х2,5 см

Продолжено лечение пембролизумабом. По МРТ ОМТ от 05.02.2025 зарегистрирован полный ответ опухоли на лечение.

На март 2026 года проведено 23 курса терапии, сохраняется полный ответ на лечение.

Представленные клинические случаи иллюстрируют результаты лечения ИКТИ пациенток с локорегионарным рецидивом заболевания. Такие диаметрально противоположные результаты лечения можно объяснить тем, что у первой пациентки выявлены факторы, влияющие на негативный исход терапии: ECOG 2, анемия 3 степени, уровень ЛМО менее 3,2. Следовательно, перед началом терапии ИКТИ следует осуществлять персонализированный подход к лечению пациенток с распространенным РШМ, а при локорегионарном рецидиве

заболевания на первом этапе рассмотреть возможность применения локальных методов терапии.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время показатели заболеваемости и смертности от РШМ во всем мире остаются высокими [2]. За последние 30 лет было показано, что комбинированная химиотерапия на основе цисплатина обеспечивает наилучшие показатели ВБП [41,42] и ОВ [121] у большинства пациенток. Несмотря на обширные исследования, направленные на улучшение химиотерапии распространенного и рецидивирующего РШМ, ОВ по-прежнему измеряется в месяцах. По этой причине в последние годы исследования были направлены на изучение других подходов в надежде на улучшение ответа на лечение и увеличение продолжительности жизни [122].

Так, добавление бевацизумаба к химиотерапии в исследовании GOG 240 показало увеличение ОВ. Однако среди пациенток с распространенным РШМ назначение бевацизумаба сопряжено с рисками возникновения кровотечений и образования свищей. Разработка ИКТИ открыла новые перспективы в изучении этой проблемы. Терапия ИКТИ произвела революцию в лечении злокачественных новообразований [123], при этом значимые клинические ответы наблюдались при различных типах опухолей как при адъювантной терапии, так и при метастатическом заболевании [124]. В исследовании KEYNOTE-158 выявлено, что монотерапия пембролизумабом у пациентов с рецидивирующим или метастатическим РШМ продемонстрировала ЧОО 14,6%, медиану ВБП 2,1 месяца и медиану ОВ 11 месяцев у пациентов с позитивным PD-L1 статусом [8]. Схожие результаты показали другие анти-PD-1 препараты при применении в качестве монотерапии с ЧОО 26% для ниволумаба [9], 16,4% для цемиплимаба [54].

Впервые в нашей стране мы проанализировали эффективность и безопасность применения монотерапии ИКТИ в условиях реальной клинической практики на популяции пациенток с распространенным РШМ. Было проанализировано течение болезни у 96 пациенток. Наши результаты анализа данных показывают, что пембролизумаб обладает многообещающей противоопухолевой активностью у пациенток с распространенным раком шейки

матки [125]. ЧОО составила 30,2%, а КНЗ - у 50,0% пациенток, наши показатели существенно превосходят данные в исследовании Keynote-158 (KN-158), где в PD-L положительной когорте больных ЧОО составила 14,6% и КНЗ 32,9%. При этом медиана времени до ответа была сопоставима 3,2 мес в нашем исследовании и 2,1 мес в KN-158. Очевидно, что для достижения максимальной эффективности иммунотерапии необходимо проводить тщательный отбор пациенток. Однако даже без строгой селекции ИКТИ продемонстрировали высокий уровень ЧОО и КНЗ.

Наблюдается более высокая выживаемость пациентов в нашем исследовании по сравнению с KN-158: медиана ВБП составляет 7,5 месяцев против 2,1 месяца, а медиана ОВ — 21,4 месяца против 11 месяцев. В силу того, что такие результаты ОВ были зафиксированы у пациенток со статусом ECOG 0–3, которые ранее получили в среднем 2 линии системной лекарственной терапии, причем критерии отбора на лечение были нестрогими, это подчеркивает реальную клиническую значимость таких данных.

Однако при проведении однофакторного и многофакторного анализов было показано, что ECOG 2-3 негативно влияет как на ВБП, так и на ОВ.

Возможно, различия в частоте ответов и в выживаемости пациенток связаны с тем, что в нашем исследовании 2 и более предшествующих линий лекарственной терапии получили 38,5% человек, а в KN-158 - 65,3%, т.е. наша популяция была менее интенсивно предлечена, при этом 10,4% пациентов получали пембролизумаб в качестве терапии первой линии при запущенном заболевании. При проведении подгруппового анализа мы не получили значимых различий в достижении объективного ответа и контроля над заболеванием в зависимости от линии иммунотерапии. Также не выявлены различия в получении ответа на терапию, выживаемости при разных морфологических типах опухоли, но стоит отметить, что количество включенных пациенток с аденокарциномой и аденосквамозным раком невелико: 12,5% и 3,1%, соответственно.

Обращает на себя внимание, что доля пациенток с IVB стадией заболевания (первично метастатический рак) составила 12,5% в нашем исследовании и 93,3% в

KN-158, что тоже может влиять на эффективность иммунотерапии. Интересно, что пациентки с первично метастатическим РШМ в исследовании Keynote-826 не получали преимущество при добавлении пембролизумаба. Так же и в нашем исследовании, при проведении многофакторного анализа пациентки с первично метастатическим РШМ статистически значимо ухудшали ВБП и ОВ. Интерес представляют также полученные нами данные о недостаточно высокой эффективности ИКТИ при локорегионарном рецидиве заболевания, что может быть обусловлено неблагоприятным влиянием осложнений опухолевого процесса.

Профиль безопасности соответствовал ранее наблюдаемому для пембролизумаба у пациенток с распространенным раком шейки матки, и никаких новых сигналов безопасности не было отмечено. Мы получили сопоставимые результаты по частоте НЯ любой степени 69,8% и 3-4 степени 11,5% в то время как в KN-158 зарегистрировано 65,3% и 12,2%, соответственно. Так же, как и ранее в условиях реальной клинической практики [126, 127], нами не было зарегистрировано летальных исходов, связанных с применением ИКТИ. Эти результаты показывают, что лечение пембролизумабом представляет собой клинически значимый терапевтический вариант для подгруппы пациенток с ранее леченным распространенным раком шейки матки.

Несмотря на успех применения ИКТИ в группе CPS-позитивных пациенток, часть женщин либо полностью не отвечает на иммунотерапию, либо демонстрирует низкую частоту хороших ответов на лечение [128].

В нашем исследовании мы попытались изучить удобные для применения в рутинной клинической практике биомаркеры эффективности ИКТИ, проанализировать взаимосвязь между показателями периферической крови, включая НЛО, ЛМО, ТЛО, с эффективностью и прогнозом у пациентов с распространенным РШМ, что может обеспечить теоретическую основу для отбора популяции женщин, получающей максимальную пользу от лечения ИКТИ.

Уровень экспрессии PD-L1, определяемый иммуногистохимией, стал первым предсказательным биомаркером, который был введен в клиническую практику [129]. Пембролизумаб для пациентов с распространенным РШМ

зарегистрирован только для PD-L1-положительной популяции. В когорте наших пациенток не был выявлен пороговый уровень PD-L1. Уровень PD-L1 не являлся статистически значимым предиктором ОО, не показал влияния на ОВ и ВБП. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для изучения предсказательной способности PD-L1 при иммунотерапии РШМ.

Терапия ИКТИ приводит к активизации противоопухолевого иммунного реагирования, что приводит как к регрессии опухоли, так и к развитию иоНЯ. Нами было выявлено, что развитие иоНЯ при лечении пембролизумабом у пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ повышает вероятность достижения ОО, а также по результатам однофакторного и многофакторного анализа коррелирует с лучшей ВБП и ОВ. Подобные данные были описаны в ряде зарубежных работ. Так, в мета-анализе 18 исследований, посвященных иммунотерапии распространенного рака легкого, было показано, что возникновение иоНЯ было благоприятным фактором для улучшения ВБП и ОВ (ВБП: [ОР: 0,48, 95% ДИ: 0,41–0,55, $P < 0,01$]; ОВ: [ОР: 0,46, 95% ДИ: 0,42–0,52, $P < 0,01$]). Анализ подгрупп, основанный на типах и степенях иоНЯ, показал, что кожные иоНЯ [ВБП: (ОР: 0,53, 95% ДИ: 0,45–0,63, $P < 0,01$); ОВ: (ОР: 0,47, 95% ДИ: 0,37–0,60, $P < 0,01$)], желудочно-кишечные иоНЯ [ВБП: (ОР = 0,67, 95% ДИ = 0,54–0,82, $P < 0,01$); ОВ: (ОР: 0,56, 95% ДИ: 0,43–0,73, $P < 0,01$)], эндокринные иоНЯ [ВБП: (ОР: 0,58, 95% ДИ: 0,46–0,72, $P < 0,01$); ОВ: (ОР: 0,50, 95% ДИ: 0,40–0,63, $P < 0,01$)] и иоНЯ ≥ 3 степени [ВБП: (ОР: 0,90, 95% ДИ: 0,73–1,11, $P = 0,33$); ОВ: (ОР: 0,72, 95% ДИ: 0,56–0,92, $P < 0,01$)] является благоприятным фактором для улучшения ВБП и ОВ. Однако при легочных иоНЯ [ВБП: (ОР: 0,95, 95% ДИ: 0,76–1,18, $P = 0,63$); ОВ: (ОР: 1,01, 95% ДИ: 0,79–1,29, $P = 0,95$)] и печеночных иоНЯ [ВБП: (ОР: [0,98, 95% ДИ: 0,76–1,26, $P = 0,86$]) [ОВ: (ОР: 0,96, 95% ДИ: 0,71–1,30, $P = 0,80$)] не наблюдалось улучшения показателей ВБП и общей выживаемости ($p > 0,05$) [130]. В другой мета-анализ были включены 30 исследований, в которых приняли участие 4971 человек. Связь между развитием иоНЯ и благоприятным влиянием на выживаемость была значимой у онкологических пациентов, получавших лечение ингибиторами PD-1 (ОВ: ОР,

0,51, 95% ДИ, 0,42–0,62; $p < 0,001$), но не ингибиторами CTLA-4 (ОВ: ОР, 0,89, 95% ДИ, 0,49–1,61; $p = 0,706$). Кроме того, эта связь была значимой у онкологических пациентов, получавших лечение ИКТИ в качестве монотерапии (ОВ: ОР, 0,53, 95% ДИ, 0,43–0,65; $p < 0,001$), но не в составе комбинированной терапии (ОВ: ОР, 0,62, 95% ДИ, 0,36–1,05; $p = 0,073$). Возникновение иоНЯ низкой степени было достоверно связано с благоприятной ОВ у пациентов, получавших ИКТИ (ОР 0,57, 95% ДИ 0,43–0,75, $p < 0,001$), тогда как возникновение иоНЯ тяжелой степени не показало достоверной связи с ОВ (ОР 0,99, 95% ДИ 0,43–2,25, $p = 0,976$) [131]. В нашем исследовании сложно оценить влияние степени и типа иоНЯ в связи с небольшим размером выборки.

В своем исследовании мы проанализировали корреляцию анемии с выживаемостью пациенток с распространенным РШМ. Анемия способствует развитию опухолевой гипоксии, которая, в свою очередь, индуцирует изменения в опухолевой клетки, меняются пути метаболизма и включаются механизмы приспособления. К таким механизмам относится активация генов HIF-1 (Hypoxia-inducible factors) [132], тем самым запуская каскад молекулярных изменений, одним из которых является продукция VEGF, отвечающего за образование неоваскуляризации в опухоли, способствуя её росту и метастазированию. Также гипоксия проводит к геномным изменениям и спонтанным мутациям. Следствием такого мутагенного состояния клетки является поломка Р53, определяющего апоптоз. Торможение апоптоза может уменьшить чувствительность опухоли к цитотоксической и лучевой терапии [133]. Помимо влияния анемии на качество жизни, многие исследования демонстрировали, что анемия является самостоятельным фактором, который может негативно сказываться на выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями, особенно у тех, кто подвергался химиотерапии или лучевой терапии. Однако данные об улучшении выживаемости при коррекции анемии противоречивы [134,135]. В своем мета-анализе Caro с соавт. проанализировали 60 опубликованных статей о выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями в зависимости от уровня гемоглобина. Анемия увеличивала общий относительный риск смерти на

19% у пациентов с раком лёгких, на 47% у пациентов с раком предстательной железы, на 67% у пациентов с лимфомой и на 75% у пациентов с раком головы и шеи [136]. При анализе наших данных наличие анемии значительно ухудшало как ВБП, так и ОВ. Однако при проведении многофакторного анализа данное влияние не подтвердилось.

Известно, что воспаление предрасполагает к развитию опухоли и активизирует все этапы канцерогенеза, выступая важной составляющей опухолевого микроокружения [137]. Лимфоциты задействованы в регуляции клеточно-опосредованного иммунного ответа, что необходимо для устранения остаточных опухолевых клеток и сопутствующих им микрометастазов [138]. Моноциты могут перепрограммироваться с целью дифференцировки в опухоль-ассоциированные макрофаги и моноклеарные дендритные клетки, что приводит к прогрессированию опухоли [139]. Тромбоциты способны стимулировать рост опухоли и метастазирование [140]. Таким образом, показатели периферической крови могут отражать динамику опухоль-ассоциированного воспаления и противоопухолевого иммунного ответа. Кроме того, существует мнение о том, изменения уровня данных биомаркеров во время иммунотерапии будут показательными при оценке ответа на лечение. Так, при раке поджелудочной железы было показано, что повышенный уровень НЛО после двух доз иммунотерапии был связан с лучшей ВБП и что повышенный СИИВ был отрицательным предиктором выживаемости пациентов, получающих ИКТИ в сочетании с химиотерапией в качестве лечения первой линии [141]. Также сообщалось, что при раке желудка с более высоким исходным ЛМО и нарастающим ЛМО после начала терапии ИКТИ наблюдалась лучшая ВБП [142].

Мы проанализировали влияние периферических факторов воспаления на достижение объективного ответа, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Выявлено, что при значении НЛО через 6 недель от начала иммунотерапии менее 3,290, при ТЛО через 6 недель ниже 219, при СИИВ через 6 недель ниже 865 и ЛМО через 6 недель выше 3,2 больше шанс получить ОО на

терапию ИКТИ. Также определено, что в группе пациенток с показателем ЛМО через 6 недель выше 3,2 медиана ОВ больше (29,5 против 12,1 мес, $p=0,023$).

В целом, результаты представленного исследования указывают на низкую токсичность и хорошую переносимость пембролизумаба у пациенток с распространенным РШМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня ИКТИ на основании ряда клинических исследований прочно вошли в международные и российские стандарты терапии РШМ как в первой, так и последующих линиях лечения, что позволило значимо увеличить ОВ и ВБП по сравнению со стандартной терапией. Однако мы имеем данные клинических исследований, куда, как правило, включаются хорошо отобранные пациенты без выраженных жалоб, с удовлетворительным функциональным статусом (чаще всего ECOG 0–1) и меньшей распространенностью опухолевого процесса. В то же время в повседневной клинической практике онколог сталкивается с более гетерогенной группой пациентов, включая пожилых, отягощенных сопутствующей патологией и имеющих множественные метастазы. Более того, несмотря на доказанную эффективность, ключевой проблемой иммунотерапии остается вариабельность ответа на лечение. Значительная часть пациенток демонстрирует первичную резистентность к ИКТИ, а у других, даже при наличии первоначального ответа, в короткие сроки развивается вторичная резистентность. Это приводит к прекращению терапии и дальнейшему прогрессированию заболевания. Исследований, посвященных выявлению предиктивных маркеров эффективности иммунотерапии при РШМ, достаточно мало.

Данное клиническое исследование предоставило возможность в условиях реальной клинической практики проследить на российской популяции пациенток с распространенным РШМ эффективность и безопасность применения ИКТИ. Выявлено, что среди всей когорты пациенток преобладали пациентки с метастатическим метастатическим процессом (63,5%), то есть те пациентки, которые имели прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов после первичного лечения, доля пациенток с первично метастатическим РШМ или имеющих локорегионарный рецидив заболевания составила 12,5% и 24%, соответственно.

Впервые была изучена частота неподтвержденного прогрессирования и псевдопрогрессирования (8,3%) при иммунотерапии распространенного РШМ.

Показано, что при регистрации неподтвержденного прогрессирования заболевания опционально продолжение иммунотерапии при удовлетворительном состоянии пациентки.

Пембролизумаб показал выраженную эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациенток с распространенным РШМ. Для выявления группы «ответчиков» мы провели комплексный анализ морфологических и клинико-лабораторных предикторов эффективности иммунотерапии. Было показано, что у пациенток с метастатическим процессом выше вероятность достижения ОО и лучше ОВ. Также в ходе многофакторного анализа свою значимость проявили развитие негематологической токсичности на фоне лечения, статус ECOG и уровень ЛМО через 6 недель после начала терапии. Так развитие негематологической токсичности увеличивало не только шанс достижения ОО, но и достоверно улучшало выживаемость больных. Пациентки со статусом ECOG 2-3 имели худшие показатели ВБП и ОВ. Среди всех показателей периферической крови параметр ЛМО, определяемый через 6 недель после начала терапии, показал своё влияние как на ответ на терапию, так и на ОВ. При значении ЛМО через 6 недель менее 3,2 меньше шанс достичь ОО и хуже ОВ пациенток. Мы не выявили влияния ни на вероятность достижения ответа, ни на выживаемость уровня экспрессии PD-L1, линии терапии, проведение лучевой терапии в анамнезе или лечение бевацизумабом ранее.

Таким образом, наше исследование позволяет выделить наиболее благоприятную для терапии ИКТИ группу пациенток. Безусловно, для выявления дополнительных предикторов ответа необходимы более масштабные проспективные многоцентровые исследования.

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 метакронных 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 метакронных 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 метакронный 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 метакронным 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РШМ – рак шейки матки

ВБП – время без прогрессирования

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИГХ – иммуногистохимия

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления

КТ – компьютерная томограф

ЛЭК – локальный этический комитет

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

ОР – отношение рисков

ОВ – общая выживаемость

ЭКГ – электрокардиография

ЧОО – частота объективного ответа

ХТ – химиотерапия

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, USFDA)

TIL – опухоль инфильтрирующие клетки (Tumor-infiltrating lymphocytes)

CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4

PD-1 – рецептор запрограммированной клеточной гибели -1

PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели-1

ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group

TMB – tumor mutational burden - опухолевая мутационная нагрузка

MSI – microsatellite instability - микросателлитная нестабильность

PTEN – Phosphatase and tensin homolog - гомолог фосфатазы и тензина

Rb – белок ретинобластомы

SII (СИИВ) – системный индекс иммунного воспаления

ЛМО – лимфоцитарно-моноцитарное отношение

ТЛО – тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение

НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cervical cancer: a new era / G. Caruso, M. K. Wagar, H.-C. Hsu [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2024. – Vol. 34. – № 12. – P. 1946–1970. – doi: 10.1136/ijgc-2024-005579.
2. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA Cancer J Clin*. – 2024. – Vol. 74. – P. 229–263. – doi: 10.3322/caac.21834.
3. Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review / B. J. Monk, D. S. P. Tan, J. D. Hernández Chagüi [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2022. – Vol. 32. – P. 1531–1539. – doi: 10.1136/ijgc-2022-003801.
4. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // *CA Cancer J Clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 1. – P. 12–49. – doi: 10.3322/caac.21820.
5. Рак шейки матки. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2 / С. В. Хохлова, О. А. Кравец, К. Ю. Морхов [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2025. – Т. 15. – № 3s2. – С. 140–169. – doi: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-05.
6. Advances in cervical cancer: current insights and future directions / M. Xu, C. Cao, P. Wu [et al.] // *Cancer Commun (Lond)*. – 2025. – Vol. 45. – № 2. – P. 77–109. – doi: 10.1002/cac2.12629.
7. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: recent data and ongoing trials / B. J. Monk, T. Enomoto, W. M. Kast [et al.] // *Cancer Treat Rev*. – 2022. – Vol. 106. – P. 102385. – doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102385.
8. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer / N. Colombo, C. Dubot, D. Lorusso [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 385. – № 20. – P. 1856–1867. – doi: 10.1056/NEJMoa2112435.
9. Oaknin, A. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1–2, open-label, multicohort trial /

A. Oaknin, K. Moore, T. Meyer // *The Lancet Oncology*. – 2024. – Vol. 25 – № 5. – P. 588–602. – doi: 10.1016/S1470-2045(24)00088-3.

10. Vergote, I. Tisotumab vedotin as second-or third-line therapy for recurrent cervical cancer / I. Vergote, A. González-Martín, K. Fujiwara // *N Engl J Med*. – 2024. – Vol. 391. – P. 44–55. – doi: 10.1056/NEJMoa2313811.

11. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer / K. S. Tewari, M. W. Sill, H. J. Long III [et al.] // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 370. – № 8. – P. 734–743. – doi: 10.1056/NEJMoa1309748.

12. Monk, B. J. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: final overall survival results of KEYNOTE-826 / B. J. Monk, N. Colombo, K. S. Tewari // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 36. – P. 5505–5511. – doi: 10.1200/JCO.23.00914.

13. World Health Organization. Cervical cancer. [Electronic resource] – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (дата обращения: 04.12.2025 г.).

14. Xu, M. Advances in cervical cancer: current insights and future directions / M. Xu, C. Cao, P. Wu // *Cancer Commun (Lond)* – 2024. – Vol. 45. – № 2. – P. 77–109. – doi: 10.1002/cac2.12629.

15. Касаева, Г. Р. Рак шейки матки: вакцинация от ВПЧ как путь решения глобальной проблемы / Г. Р. Касаева // *Трансляционная медицина*. – 2022. – Т. 9. – № S2. – С. 67–68.

16. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 275 с.

17. Чуруксаева, О. Н. Качество жизни как интегральный показатель эффективности лечения больных местнораспространённым раком шейки матки / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец // *Онкогинекология*. – 2021. – Т. 4. – № 40. – С. 58–62. – doi: 10.52313/22278710_2021_4_58.

18. Revising the WHO classification: female genital tract tumors / I. A. Cree, V. A. White, B. I. Indave, D. Lokuhetty // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 76. – № 1. – P. 151–156. – doi: 10.1111/his.13977.
19. Крупноклеточный нейроэндокринный рак шейки матки / Х. А. Сулейманова, Г. С. Емельянова, А. А. Маркович [и др.] // *Онкогинекология*. – 2022. – № 3 (43). – С. 32–43.
20. State of the art of cervical cancer treatment in rare histologies / E. A. Arango-Bravo, T. Galicia-Carmona, L. Cetina-Pérez [et al.] // *Front Oncol*. – 2024. – Vol. 14. – doi: 10.3389/fonc.2024.1386294.
21. Стекловидноклеточные карциномы шейки матки / К. В. Сафронова, А. С. Артемьева, Е. А. Ульрих [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 81–92. – doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-81-92.
22. Human papillomavirus and cervical cancer / E. J. Crosbie, M. H. Einstein, S. Franceschi, H. C. Kitchener // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – № 9895. – P. 889–899. – doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
23. Bansal, A. Human papillomavirus-associated cancers: a growing global problem / A. Bansal, M. P. Singh, B. Rai // *Int J Appl Basic Med Res*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 84–89. – doi: 10.4103/2229-516X.179027.
24. Voelker, R. A. Cervical Cancer Screening / R. A. Voelker // *JAMA*. – 2023. – Vol. 330. – № 20. – P. 2030. – doi:10.1001/jama.2023.21987.
25. Бриль, Ю. А. «Бозоны Хиггса» цервикальной неоплазии / Ю. А. Бриль, О. А. Раевская // *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. – 2019. – № 3. – С. 74–81.
26. Yim, E. K. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis / E. K. Yim, J. S. Park // *Cancer Res Treat*. – 2005. – Vol. 37. – № 6. – P. 319–324. – doi: 10.4143/crt.2005.37.6.319.
27. Dey, T. Immunotherapy in cervical cancer: an innovative approach for better treatment outcomes / T. Dey, S. Agrawal // *Explor Target Antitumor Ther*. – 2025. – Vol. 6. – P. 1002296. – doi: 10.37349/etat.2025.1002296.

28. Миннихметов, И. А. Пилотный проект по скринингу рака шейки матки с применением ВПЧ-тестирования / И. А. Миннихметов, М. В. Забелин, И. Г. Ольков // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – № 6. – С. 618–624. – doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-618-624.
29. Ленкова, К. В. Молекулярно-генетические основы рака шейки матки / К. В. Ленкова, Р. И. Хусаинова, И. Р. Миннихметов // Молекулярная медицина. – 2023. – № 4. – С. 25–33.
30. Chen, D. S. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle / D. S. Chen, I. Mellman // Immunity. – 2013. – Vol. 39. – № 1. – P. 1–11. – doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
31. Topalian, S. L. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy / S. L. Topalian, C. G. Drake, D. M. Pardoll // Cancer Cell. – 2015. – Vol. 27. – № 4. – P. 450–461. – doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
32. Buchbinder, E. I. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition / E. I. Buchbinder, A. Desai // Am J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 39. – № 1. – P. 98–106. – doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
33. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation / Y. Latchman, C. R. Wood, T. Chernova [et al.] // Nat Immunol. – 2001. – Vol. 2. – P. 261–268. – doi: 10.1038/85330.
34. Ai, L. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond / L. Ai, A. Xu, J. Xu // Adv Exp Med Biol. – 2020. – Vol. 1248. – P. 33–59. – doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_3.
35. CD28-B7 interaction modulates short- and long-lived plasma cell function / M. N. Njau, J. H. Kim, C. P. Chappell [et al.] // J Immunol. – 2012. – Vol. 189. – P. 2758–2767. – doi: 10.4049/jimmunol.1102728.
36. Driessens, G. Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity / G. Driessens, J. Kline, T. F. Gajewski // Immunol Rev. – 2009. – Vol. 229. – P. 126–144. – doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00771.x.

37. Hossen, M. M. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases / M. M. Hossen, Y. Ma, Z. Yin *Front // Immunol.* – 2023 – Vol. 14. – P. 1198365. – doi: 10.3389/fimmu.2023.1198365.

38. Pfaendler, K. S. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer / K. S. Pfaendler, K. S. Tewari // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 22–30. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.022.

39. cis-Dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of gynecologic malignancies: Phase II trials by the Gynecologic Oncology Group / T. Thigpen, H. Shingleton, H. Homesley [et al.] // *Cancer Treat Rep.* – 1979. – Vol. 63. – P. 1549–1555.

40. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study / G. A. Omura, J. A. Blessing, L. Vaccarello [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – № 1. – P. 165–171. – doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.16.

41. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study / D. H. Moore, J. A. Blessing, R. P. McQuellon [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – № 15. – P. 3113–3119. – doi: 10.1200/JCO.2004.04.170.

42. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study / H. J. Long, III, B. N. Bundy, E. C. Grendys Jr [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 21. – P. 4626–4633. – doi: 10.1200/JCO.2005.10.0.

43. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study / B. J. Monk, M.W. Sill, D.S. McMeekin [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – № 28. – P. 4649–4655. – doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.

44. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen / D. W. Leung, G. Cachianes, W. J. Kuang [et al.] // *Science.* – 1989. – Vol. 246. – № 4935. – P. 1306–1309. – doi: 10.1126/science.2479986.

45. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study / B. J.

Monk, M.W. Sill, R. A. Burger [et al.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27. – № 7. – P. 1069–1074. – doi: 10.1200/JCO.2008.18.9043.

46. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer / N. Ferrara, K. J. Hillan, H. P. Gerber, W. Novotny // Nat Rev Drug Discov. – 2004. – Vol. 3. – № 5. – P. 391–400. – doi: 10.1038/nrd1381.

47. Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CIRCCa): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial / R. P. Symonds, C. Gourley, S. Davidson [et al.] // Lancet Oncology. – 2015. – Vol. 16. – № 15. – P. 1515–24. – doi: 10.1016/S1470-2045(15)00220-X.

48. Apatinib combined with chemotherapy or concurrent chemobrachytherapy in patients with recurrent or advanced cervical cancer: a phase 2, randomized controlled, prospective study / Q. Guo, Y. Sun, E. Kong [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99. – № 11. – P. e19372. – doi: 10.1097/MD.00000000000019372.

49. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer / B. J. Monk, L. Mas Lopez, J. J. Zarba [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28. – № 22. – P. 3562–3569. – doi: 10.1200/JCO.2009.26.9571.

50. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: where do we stand? A literature review / S. Boussios, E. Seraj, G. Zarkavelis [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. – 2016. – Vol. 108. – P. 164–174. – doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.006.

51. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase IB KEYNOTE-028 trial / J. S. Frenel, C. Le Tourneau, B. O'Neil [et al.] // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35. – № 36. – P. 4035–4041. – doi: 10.1200/JCO.2017.74.5471.

52. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study / H. C. Chung, W. Ros, J. P.

Delord [et al.] // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – № 17. – P. 1470–1478. – doi: 10.1200/JCO.18.01265.

53. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer / K. S. Tewari, B. J. Monk, I. Vergote [et al.] // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 386. – № 6. – P. 544–555. – doi: 10.1056/NEJMoa2112187.

54. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial / A. Oaknin, B. J. Monk, A. C. de Melo [et al.] // Eur J Cancer. – 2025. – Vol. 216. – P. 115146. – doi: 10.1016/j.ejca.2024.115146.

55. Expression of tissue factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: implications for immunotherapy with hI-con1, a factor VII-IgGFc chimeric protein targeting tissue factor / E. Cocco, J. Varughese, N. Buza [et al.] // BMC Cancer. – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 263. – doi: 10.1186/1471-2407-11-263.

56. Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades / J. Y. Li, Y. P. Chen, Y.Q. Li [et al.] // Mol Cancer. – Vol. 20. – № 1. – P. 27. – doi: 10.1186/s12943-021-01317-7.

57. Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer Subgroup Analyses From the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial / K. S. Tewari, N. Colombo, B. J. Monk [et al.] // JAMA Oncology. – 2023. – Vol. 10. – № 2. – P. 185–192. – doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5410.

58. Lorusso, D. Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study / D. Lorusso, N. Colombo, C. Dubot // Ann Oncol. – 2025. – Vol. 36. – № 1. – P. 65–75. – doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.002.

59. VP5-2023: primary results from BEATcc (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/JGOG1084/GOG-3030), a randomized phase III trial of first-line atezolizumab (atezo) combined with a platinum doublet and bevacizumab (bev) for metastatic (stage IVB), persistent or recurrent cervical cancer (R/M CC) / A. Oaknin, L. Gladieff, J. Martinez-

Garcia [et al.] // *Ann Oncol.* – 2023. – Vol. 34. – № 12. – P. 1198–1200. – doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.694.

60. Popovic, A. Emerging strategies for combination checkpoint modulators in cancer immunotherapy / A. Popovic, E. M. Jaffee, N. Zaidi // *J Clin Invest.* – 2018. – Vol. 128. – № 8. – C. 3209–3218. – doi: 10.1172/JCI120775.

61. Rotte, A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer / A. Rotte // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 255. – doi: 10.1186/s13046-019-1259-z.

62. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade / S. C. Wei, J. H. Levine, A. P. Cogdill [et al.] // *Cell.* – 2017. – Vol. 170. – № 6. – P. 1120–1133.E17. – doi: 10.1016/j.cell.2017.07.024.

63. Kim, G. R. Current Understanding of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) Signaling in T-Cell Biology and Disease Therapy / G. R. Kim, J. M. Choi // *Mol Cells.* – 2022. – Vol. 45. – № 8. – P. 513-521. – doi: 10.14348/molcells.2022.2056.

64. Dual PD-1 and CTLA-4 checkpoint blockade using balstilimab and zalifrelimab combination as second-line treatment for advanced cervical cancer: an open-label phase II study / D. M. O'Malley, M. Neffa, B. J. Monk [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – № 7. – P. 762–771. – doi: 10.1200/JCO.21.02067.

65. Phase 1/2 open-label, multiple ascending dose trial of AGEN2034, an anti-PD-1 monoclonal antibody, in advanced solid malignancies: results of dose escalation / K. N. Moore, C. Drescher, J. Liu [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – № 15. – Suppl. 3086. – doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3086.

66. Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer / D. M. O'Malley, A. Oaknin, B. J. Monk [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 163. – № 2. – P. 274–280. – doi: 10.1016/j.ygyno.2021.08.018.

67. Toxicological and pharmacological assessment of AGEN1884, a novel human IgG1 anti-CTLA-4 antibody / R. B. Gombos, A. Gonzalez, M. Manrique [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – № 4. – e0191926. – doi: 10.1371/journal.pone.0191926.

68. Single-agent zalifrelimab (anti-CTLA-4) shows clinical benefit in rare tumors - case reports from a phase 2 study (NCT02694822) / C. A. Perez, R. Wesolowski, B. A. Wilky [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2020. – Vol. 8 (Suppl. 3). – P. A155. – doi: 10.1136/jitc-2020-SITC2020.0256.

69. The efficacy and safety of combined immune checkpoint inhibitors (nivolumab plus ipilimumab): a systematic review and meta-analysis / J. Chen, S. Li, Q. Yao [et al.] // *World J Surg Oncol*. – 2020. – Vol. 18. – № 150. – doi: 10.1186/s12957-020-01933-5.

70. Wu, X. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China / X. Wu, Y. Sun, H. Yang // *Lancet*. – 2024. – Vol. 404. – № 10463. – P. 1668–1676. – doi: 10.1016/S0140-6736(24)02135-4.

71. Sun, Y. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy ± bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: subgroup analyses of COMPASSION-16 / Y. Sun, H. Yang, H. Lou // *J Clin Oncol*. – 2025. – Vol. 43. – № 16_Suppl. – P. 5509. – doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.5509.

72. Colak, S. Targeting TGF- β signaling in cancer / S. Colak, P. Ten Dijke // *Trends Cancer*. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P. 56–71. – doi: 10.1016/j.trecan.2016.11.008.

73. TGF β attenuates tumor response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells / S. Mariathasan, S. J. Turley, D. Nickles [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 554. – № 7693. – P. 544–548. – doi: 10.1038/nature25501.

74. Bintrafusp alfa for recurrent or metastatic cervical cancer after platinum failure / M. Birrer, G. Li, M. Yunokawa [et al.] // *JAMA Oncol*. – 2024. – Vol. 10. – № 9. – P. 1204–1211. – doi: 10.1001/jamaoncol.2024.2145.

75. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим раком шейки матки / В. В. Саевец, Н. К. Кузьмин, Н. А. Пономарева [и др.] // *Современная онкология*. – 2025. – Т. 27. – № 2. – С. 65–71. – doi: 10.26442/18151434.2025.2.203329.

76. LBA38 Phase III study of camrelizumab plus famitinib versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for recurrent or metastatic cervical cancer / X. Wu, L. Xia, J. Wang [et al.] // *Ann Oncol.* – 2025. – Vol. 36 (Suppl. 2). – P. S1582-S1583. – doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.050.

77. Patel, S. P. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy / S. P. Patel, R. Kurzrock // *Mol Cancer Ther.* – 2015. – Vol. 14. – № 4. – P. 847–856. – doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.

78. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pretreatment specimens of locally advanced cervical cancer / E. K. Enwere, E. N. Kornaga, M. Dean [et al.] // *Mod Pathol.* – 2017. – Vol. 30. – № 4. – P. 577–586. – doi: 10.1038/modpathol.2016.221.

79. Heeren, A. M. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix / A. M. Heeren, S. Punt, M. C. Bleeker // *Mod Pathol.* – 2016. – Vol. 29. – № 7. – P. 753–763. – doi: 10.1038/modpathol.2016.64.

80. Предиктивные маркеры иммунотерапии в раке шейки матки / Е. М. Олюшина, Л. Э. Завалишина, Ю. Ю. Андреева [и др.] // *Архив патологии.* – 2023. – Т. 85. – № 5. – С. 5–12. – doi: 10.17116/patol2023850515.

81. Davis, A. A. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors / A. A. Davis, V. G. Patel // *J Immunother Cancer.* – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 278. – doi: 10.1186/s40425-019-0768-9.

82. Ancevski Hunter, K. PD-L1 testing in guiding patient selection for PD-1/PD-L1 inhibitor therapy in lung cancer / K. Ancevski Hunter, M. A. Socinski, L. C. Villaruz // *Mol Diagn Ther.* – 2018. – Vol. 22. – № 1. – P. 1–10. – doi: 10.1007/s40291-017-0308-6.

83. PTEN alterations as a potential mechanism for tumor cell escape from PD-1/PD-L1 inhibition / D. Cretella, G. Digiacomio, E. Giovannetti, A. Cavazzoni // *Cancers (Basel).* – 2019. – Vol. 11. – № 9. – P. 1318. – doi: 10.3390/cancers11091318.

84. Impaired tumor-infiltrating T cells in patients with COPD impacts lung cancer response to PD-1 blockade / J. Biton, H. Ouakrim, A. Dechartres [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 198. – № 7. – P. 928–940. – doi: 10.1164/rccm.201706-1110OC.

85. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art? / A. A. Davis, K. M. Kerr, M. S. Tsao [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. 985–989. – doi: 10.1097/JTO.0000000000000526.

86. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 expression and T cells infiltration in 1014 gastric cancer patients / X. Xing, J. Guo, X. Wen [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2018. – Vol. 7. – № 3. – P. e1356144. – doi: 10.1080/2162402X.2017.1356144.

87. The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple-negative breast cancer (TNBC) / N. Tomioka, M. Azuma, M. Ikarashi [et al.] // *Breast Cancer.* – 2018. – Vol. 25. – P. 34–42. – doi: 10.1007/s12282-017-0781-0.

88. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1 / M. W. Teng, S. F. Ngiow, A. Ribas, M. J. Smyth // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75. – № 11. – P. 2139–2145. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.

89. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic / T. A. Chan, M. Yarchoan, E. Jaffee [et al.] // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – № 1. – P. 44–56. – doi: 10.1093/annonc/mdy495.

90. Кедрова, А. Г. Иммуноterapia у больных раком шейки матки / А. Г. Кедрова // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 72-77.

91. FDA: official website. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors [Electronic resource] – URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors> (дата обращения: 14.08.2025).

92. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types / D. J. McGrail, P. G. Pilié, N. U. Rashid [et al.] // *Ann Oncol.* — 2021. — Vol. 32. — № 5. — P. 661–672. — doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.006.

93. Mismatch repair (Mmr) gene alteration and BRAF V600E mutation are potential predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors in MMR-deficient colorectal cancer / I. H. Sahin, S. Goyal, Y. Pumpalova [et al.] // *Oncologist.* — 2021. — Vol. 26. — № 8. — P. 668–675. — doi: 10.1002/onco.13741.

94. Boland, C. R. Microsatellite instability in colorectal cancer / C. R. Boland, A. Goel // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — № 6. — P. 2073–2087. — doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.

95. Mismatch repair deficiency and response to immune checkpoint blockade / V. Lee, A. Murphy, D. T. Le, L. A. Diaz, Jr. // *Oncologist.* — 2016. — Vol. 21. — № 10. — P. 1200–1211. — doi: 10.1634/theoncologist.2016-0046.

96. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors / L. Marcus, S. J. Lemery, P. Keegan, R. Pazdur // *Clin Cancer Res.* — 2019. — Vol. 25. — № 13. — P. 3753–3758. — doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070.

97. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения: 19.09.2025).

98. Микросателлитная нестабильность: нюансы лабораторной диагностики (позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии) / И. А. Демидова, М. Л. Филипенко, А. С. Цуканов, Е. Н. Имянитов // *Вопросы онкологии.* — 2023. — Т. 69. — № 2. — С. 174–179. — doi: 10.37469/0507-3758 2023-69-2-174-179.

99. Определение микросателлитной нестабильности и состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при опухолях различных локализаций / Раскин Г. А., Мухина М. С., Каурцева А. С. [и др.] // *Архив патологии.* — 2023. — Т. 85. — № 1. — С. 36–42. — doi: 10.17116/patol20238501136.

100. DNA mismatch repair system regulates the expression of PD-L1 through DNMTs in cervical cancer / Guo F., Lu R., Kong W. [et al.] // *Cancer Cell Int.* – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 25. – doi: 10.1186/s12935-024-03214-7.

101. Crusz, S. M. Inflammation and cancer: advances and new agents / S. M. Crusz, F. R. Balkwill // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 12. – № 10. – P. 584–596. – doi: 10.1038/nrclinonc.2015.105.

102. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness / C. I. Diakos, K. A. Charles, D. C. McMillan, S. J. Clarke // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – № 11. – P. e493-e503. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3.

103. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors / C. Valero, M. Lee, D. Hoen [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 729. – doi: 10.1038/s41467-021-20935-9.

104. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma / A. A. Lalani, W. Xie, D. J. Martini [et al.] // *J Immunother Cancer.* – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 5. – doi: 10.1186/s40425-018-0315-0.

105. The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy / M. A. Bilen, D. J. Martini, Y. Liu [et al.] // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125. – № 1. – P. 127–134. – doi: 10.1002/cncr.31778.

106. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio appear predictive of immune treatment-related toxicity in hepatocellular carcinoma / S. Dharmapuri, U. Özbek, H. Jethra [et al.] // *World J Gastrointest Oncol.* – 2023. – Vol. 15. – № 11. – P. 1900–1912. – doi: 10.4251/wjgo.v15.i11.1900.

107. Predictive value of NLR and PLR for immune-related adverse events: a systematic review and meta-analysis / H. R. Lu, P. F. Zhu, Y. Y. Deng [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2023. – Vol. 26. – № 5. – P. 1106-1116. – doi: 10.1007/s12094-023-03313-3.

108. Орлова, Р. В. Оценка эффективности пембролизумаба у больных метастатическим раком шейки матки в зависимости от уровня нейтрофильно-лимфоцитарного индекса / Р. В. Орлова, Я. Р. Горкина // Фарматека. – 2025. – Т. 32. – № 3. – С. 123–128. – doi: 10.18565/pharmateca.2025.3.123-128

109. Эрперт, Я. А. Роль маркеров системного воспаления в прогнозировании исходов колоректального рака / Я. А. Эрперт, Б. И. Гатауллин, Р. М. Динов // Молодежный инновационный вестник. – 2025. – Т. 14. – № 2. – С. 153–154.

110. Change in the lymphocyte-to-monocyte ratio is an early surrogate marker of the efficacy of nivolumab monotherapy in advanced non-small-cell lung cancer / K. Sekine, S. Kanda, Y. Goto [et al.] // Lung Cancer. – 2018. – Vol. 124. – P. 179-188. – doi: 10.1016/j.lungcan.2018.08.012.

111. Peripheral inflammatory factors as prognostic predictors for first-line PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer / C. X. Jin, Y. S. Liu, H. N. Qin [et al.] // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 11206. – doi: 10.1038/s41598-024-84469-y.

112. Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis / F. Petrelli, D. Signorelli, M. Ghidini [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12. – № 3. – P. 546. – doi: 10.3390/cancers12030546.

113. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis / D. Y. Wang, J. E. Salem, J. V. Cohen [et al.] // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4. – № 12. – P. 1721–1728. – doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.

114. Association between immune-related adverse events and immunotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis / L. Lin, Y. Liu, C. Chen [et al.] // Front Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1190001. – doi: 10.3389/fphar.2023.1190001.

115. Wang, J. Predictive biomarkers for immune-related adverse events in cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors / J. Wang, Y. Ma, H. Lin // BMC Immunol. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 8. – doi: 10.1186/s12865-024-00599-y.

116. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group / M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. Tormey [et al.] // *Am J Clin Oncol.* – 1982. – Vol. 5. – P. 649–655. – doi: 10.1097/00000421-198212000-00014.

117. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics / L. Seymour, J. Bogaerts, A. Perrone [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. e143–e152. – doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.

118. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии / А. А. Трякин, Н. С. Бесова, Н. М. Волков [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2025. – Т. 15. – № 3s2. – С. 38–53. – doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-01>.

119. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. [Electronic resource] – URL: <http://ctep.cancer.gov> (дата обращения: 18.11.2025 г.).

120 The efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer with pseudoprogression / M. Lyadova, D. Fedorinov, O. Pardabekova [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42(16_suppl). – P. 2620. – doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.262.

121. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505 / R. Kitagawa, N. Katsumata, T. Shibata [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 19. – P. 2129-2135. – doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391.

122. 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.

123. 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.

124. Butterfield, L. H. Immunotherapy combination approaches: mechanisms, biomarkers and clinical observations / L. H. Butterfield, Y. G. Najjar // *Nat Rev Immunol.* – 2023. – Vol. 24. – № 6. – P. 399–416. – doi: 10.1038/s41577-023-00973-8.

125. Иммуноterapia при распространенном раке шейки матки: эффективность и безопасность в реальной клинической практике / О. А. Пардабекова, М. А. Лядова, Е. В. Ледин [и др.] // Современная онкология. – 2025. – Т. 27. – № 4. – С. 340–345.

126. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных / М. А. Лядова, В. К. Лядов, О. А. Пардабекова [и др.] // Медицинский Совет. – 2021. – № 20. – С. 18–23.

127. Ниволумаб в реальной клинической практике / М. А. Лядова, О. А. Пардабекова, Р. Р. Шакиров [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2019. – Т. – № 4. – С. 84–91.

128. Bell, H. N. Beyond the barrier: Unraveling the mechanisms of immunotherapy resistance / H. N. Bell, W. Zou // Annu Rev Immunol. – 2024. – Vol. 42. – № 1. – P. 521–550. – doi: 10.1146/annurev-immunol-032422-022453.

129. Liu, D. Clinical applications of PD-L1 bioassays for cancer immunotherapy / D. Liu, S. Wang, W. Bindeman // J Hematol Oncol. – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. 110. – doi: 10.1186/s13045-017-0479-y.

130. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Ma, H. Nie, C. Wei [et al.] // Front Oncol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1402017. – doi: 10.3389/fonc.2024.1402017.

131. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis / X. Zhou, Z. Yao, H. Yang [et al.] // BMC Med. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 87. – doi: 10.1186/s12916-020-01549-2.

132. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 alpha is mediated by an oxygen-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway / L. E. Huang, J. Gu, M. Schau [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1998. – Vol. 95. – № 14. – P. 7987–7992. – doi: 10.1073/pnas.95.14.7987.

133. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development / F. Larcher, R. Murillas,

M. F. Bolontrade [et al.] // *Oncogene*. – 1998. – Vol. 17. – № 3. – P. 303–311. – doi: 10.1038/sj.onc.1201928.

134. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix / M. Grogan, G. M. Thomas, I. Melamed [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86. – № 8. – P. 1528–1536. – doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19991015)86:8<1528::AID-CNCR20>3.0.CO;2-E.

135. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study / B. Dubray, V. Mosseri, F. Brunin [et al.] // *Radiology*. – 1996. – Vol. 201. – № 2. – P. 553–558. – doi: 10.1148/radiology.201.2.8888257.

136. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review / J. J. Caro, M. Salas, A. Ward, G. Goss // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – № 12. – P. 2214–2221. – doi: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P.

137. Greten, F. R. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences / F. R. Greten, S. I. Grivennikov // *Immunity*. – 2019. – Vol. 51. – № 1. — P. 27–41. – doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.

138. Prognostic value of a novel scoring system using inflammatory response biomarkers in non-small cell lung cancer: a retrospective study / Y. Wang, X. Hu, W. Xu [et al.] // *Thorac Cancer*. – 2019. – Vol. 10. – № 6. – P. 1402–1411. – doi: 10.1111/1759-7714.13085.

139. Olingy, C. E. Monocyte heterogeneity and functions in cancer / C. E. Olingy, H. Q. Dinh, C. C. Hedrick // *J Leukoc Biol*. – 2019. – Vol. 106. – № 2. – P. 309–322. – doi: 10.1002/JLB.4RI0818-311R.

140. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities / M. Haemmerle, R. L. Stone, D. G. Menter [et al.] // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 33. – № 6. – P. 965–983. – doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.002.

141. Systemic immune-inflammation index and changes of neutrophil-lymphocyte ratio as prognostic biomarkers for patients with pancreatic cancer treated

with immune checkpoint blockade / J. Shang, X. Han, H. Zha [et al.] // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 585271. – doi: 10.3389/fonc.2021.585271.

142. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with survival in advanced gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitor / Y. Chen, C. Zhang, Z. Peng [et al.] // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 589022. – doi: 10.3389/fonc.2021.589022.