

# Молекулярно-направленная терапия диссеминированного рака шейки матки: настоящее и будущее

**А.А. Румянцев**, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

Рак шейки матки (РШМ) – один из лидеров по смертности от онкогинекологических заболеваний. Заболеваемость и смертность от него в последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне. В течение длительного времени единственным вариантом лечения распространенного и/или рецидивирующего РШМ была цитотоксическая химиотерапия, но ее результаты оставались крайне неудовлетворительными, а показатель 5-летней общей выживаемости больных составлял около 12%. Данная статья посвящена обзору современных возможностей таргетной и иммунотерапии метастатического и/или рецидивирующего РШМ. С учетом исторической ретроспективы рассмотрены данные последних исследований эффективности применения антиангиогенной терапии: проведен подробный анализ результатов исследования III фазы GOG-240, рассмотрены ключевые эффекты использования бевацизумаба в качестве первоначальной опции терапии РШМ. Изучены данные современной литературы в области иммунотерапии с использованием ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1 при метастатическом РШМ. Установлено, что у значительного количества пациенток (34–95%) наблюдается повышенная экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани, а у 3–6% больных выявляется высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI) в опухоли, что открывает возможности для проведения иммунотерапии при данном заболевании. Проведен обзор проводимых в настоящее время клинических исследований, посвященных применению таргетной и иммунотерапии диссеминированного РШМ, оценены перспективы изменения «ландшафта» лечения этого заболевания. Приведен клинический случай и на его примере рассмотрены возможности современной таргетной и иммунотерапии метастатического РШМ, которые позволили обеспечить длительную выживаемость больной с исходно неблагоприятным прогнозом.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, бевацизумаб, антиангиогенная терапия, таргетная терапия, критерии Моог, иммунотерапия, MSI, PD-L1, пролголимаб, пембролизумаб

**Для цитирования:** Румянцев А.А. Молекулярно-направленная терапия диссеминированного рака шейки матки: настоящее и будущее. *Медицинский совет*. 2020;(9):121–126. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-121-126.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Molecular-guided therapy for disseminated cervical cancer: present and future

**Alexey A. Rumyantsev**, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

## Abstract

Cervical cancer is recognized as one of the leaders in mortality from gynecological oncological diseases. The incidence and mortality from cervical cancer over the past 10 years remained at a consistently high level. For a long time, the only treatment option for metastatic and/or recurrent cervical cancer was cytotoxic chemotherapy, but its results remained extremely unsatisfactory: the 5-year overall survival rate was about 12%. This article is devoted to a review of the current possibilities of targeted and immunotherapy of metastatic and/or recurrent cervical cancer. We reviewed the most recent studies in the field of the effectiveness of antiangiogenic therapy including a critical and detailed analysis of the results of the GOG-240 phase III study. The data of modern literature in the field of immunotherapy using PD-1 / PD-L1 signaling pathway inhibitors in metastatic cervical cancer has been studied. It was found that a significant number of patients (34–95%) showed increased expression of PD-L1 in the tumor tissue, and 3–6% of patients showed a high level of microsatellite instability (MSI) in the tumor, which reveals the possibility of immunotherapy for this disease. We also conducted a review of ongoing clinical studies on the use of targeted and immunotherapy of advanced cervical cancer and the prospects for changing the “landscape” of treatment for this disease were assessed. On the example of a clinical case of treatment of a real patient, the possibilities of modern targeted and immunotherapy of metastatic cancer of the cervix uteri were analyzed, which gave a possibility to ensure long-term survival for the patient with an initially poor prognosis.

**Keywords:** cervical cancer, bevacizumab, antiangiogenic therapy, targeted therapy, Moore criteria, immunotherapy, MSI, PD-L1, prololigimab, pembrolizumab

**For citation:** Rumyantsev A.A. Molecular-guided therapy for disseminated cervical cancer: present and future. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-121-126.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным статистики, в России в 2018 г. рак шейки матки (РШМ) был диагностирован у 17 766 пациенток, данное злокачественное новообразование занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в России. В том же году 6392 женщины умерли от РШМ. Заболеваемость и смертность в последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне (+2,84%) [1]. Несмотря на то, что РШМ относится к опухолям, для которых разработаны высокоэффективные программы ранней диагностики (скрининга) и профилактики, более чем у 30% пациенток данное заболевание диагностируется на III–IV стадии [2].

В течение долгого времени единственной доступной опцией для лечения диссеминированного РШМ была цитотоксическая химиотерапия, однако результаты ее применения у этой категории пациенток оставались крайне неудовлетворительными: анализ базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) показал, что в 2010–2015 гг. показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) при IV стадии РШМ составлял всего 12% [3]. Все это указывает на критическую необходимость разработки новых – более эффективных и доступных – методов лечения пациенток с распространенным РШМ. Только в 2014 г. в лечении данного злокачественного новообразования стали происходить позитивные изменения: одобрение FDA (Food and Drug Administration) получил бевацизумаб, который стал первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим эффективность в лечении РШМ [4].

Данная статья посвящена обзору современных возможностей терапии диссеминированного РШМ и оценке их вклада в увеличение продолжительности жизни пациенток. На примере клинического случая показано успешное последовательное применение комбинированного лечения и таргетной терапии у пациентки с диссеминированным плоскоклеточным РШМ.

## СТАНДАРТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Наиболее эффективным препаратом и основой лечения метастатического РШМ считается цисплатин [5]. В 2004 г. были опубликованы результаты исследования III фазы ( $n = 280$ ), посвященного изучению эффективности добавления паклитаксела к цисплатину при метастатическом плоскоклеточном РШМ. Пациентки рандомизировались в группы монотерапии цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup> и цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с паклитакселом 135 мг/м<sup>2</sup>, все препараты вводились в первый день цикла, интервалы между курсами составляли 21 день, всего проводилось до 6 курсов лечения. По результатам исследования показатель ЧОО составил 19% в группе цисплатина по сравнению с 36% в группе паклитаксела/цисплатина ( $p = 0,002$ ), медиана ВБП составила 2,4 и 4,8 мес. ( $p < 0,001$ ), а медиана ОВ – 8,8 и 9,7 мес. соответственно [6].

В другом исследовании III фазы, GOG-179 ( $n = 293$ ), сравнивалась эффективность комбинации топотекана с цисплатином и монотерапии цисплатином в лечении мета-

статического РШМ. Включались больные с различными гистотипами опухоли. Пациентки рандомизировались в группу топотекана 0,75 мг/м<sup>2</sup>, день 1–3 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 – курсы каждые 21 день или в группу цисплатина 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 – каждые 21 день. Первоначальный дизайн исследования предполагал наличие группы химиотерапии по схеме MVAC, однако эта группа была закрыта после включения 63 пациенток и не включена в анализ. По результатам исследования в группах топотекана/цисплатина и топотекана показатель ЧОО составил 27% и 13% ( $p = 0,004$ ), медиана ВБП – 4,6 и 2,9 мес. ( $p = 0,014$ ), а медиана ОВ – 9,4 мес. и 6,5 мес. ( $p = 0,017$ ) соответственно [7].

В 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, посвященного сравнению эффективности применения четырех различных комбинаций на основе цисплатина в лечении диссеминированного РШМ:

- паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 – курсы каждые 21 день;
- винорелбин 30 мг/м<sup>2</sup>, день 1, 8 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 – курсы каждые 21 день;
- гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>, день 1, 8 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 – курсы каждые 21 день;
- топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup>, день 1–3 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 – курсы каждые 21 день.

Всего в исследование было включено 513 пациенток, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования не было отмечено достоверных различий с точки зрения ОВ пациенток: в группе паклитаксела, винорелбина, гемцитабина и топотекана медиана ОВ составила 12,9 мес., 10,0 мес., 12,3 мес. и 10,3 мес. соответственно ( $p > 0,05$  для всех сравнений). Показатель ЧОО составил 29,1, 25,9, 22,3 и 23,4% соответственно ( $p > 0,05$  для всех сравнений). В то же время была отмечена тенденция к увеличению ВБП на фоне применения паклитаксела/цисплатина, медиана ВБП составила 5,8, 4,0, 4,7 и 4,6 мес. соответственно. Подтвержденная высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности паклитаксела в сочетании с цисплатином закрепили данный режим в качестве стандарта первой линии терапии РШМ [8]. Несколько позднее была продемонстрирована возможность замены цисплатина на карбоплатин, в первую очередь у пациенток, ранее получавших цисплатин на фоне проведенной химиолучевой терапии [9]. После этого в течение более чем 10 лет комбинация паклитаксела и цисплатина оставалась стандартом первой линии терапии метастатического РШМ – до начала изучения возможностей антиангиогенной терапии при данном заболевании<sup>1</sup>.

## АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РШМ

Одной из особенностей РШМ является активное развитие сосудистой сети в опухоли. Помимо типичного механизма неоангиогенеза, характерного для всех опухолей с

<sup>1</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines. Cervical Cancer. Version 1.2020. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)

формированием патологической сосудистой сети, у больных РШМ запускается каскад реакций, вызванный вирусом папилломы человека (ВПЧ) [10]. Доказано, что белки Е6 и Е7, продуцируемые опухолевыми клетками в связи с встраиванием ДНК вируса, запускают сложный каскадный процесс, приводящий к гиперэкспрессии эндотелиально-сосудистого фактора роста (VEGF), который является основным индуктором неангиогенеза [11, 12]. Выраженность процессов неангиогенеза имеет отрицательное прогностическое значение [13, 14]. Таким образом, изучение препаратов с блокадой факторов неангиогенеза представлялось крайне перспективным направлением. Наиболее изученным антиангиогенным агентом, применяемым при лечении РШМ, является бевацизумаб – рекомбинантное гуманизированное антитело к VEGF-A.

В 2009 г. в *Journal of Clinical Oncology* были опубликованы результаты исследования II фазы, посвященного изучению эффективности монотерапии бевацизумабом в дозе 15 мг/кг у пациенток с рецидивирующим РШМ. Включались пациентки с плоскоклеточным гистологическим подтипом заболевания, общим статусом по шкале EOCG  $\leq 2$  баллов. Участие пациенток с аденокарциномой шейки матки и другими гистотипами заболевания не допускалось. Терапия бевацизумабом проводилась до прогрессирования заболевания или выявления непереносимой токсичности. Всего в исследование было включено 46 пациенток. Показатель ЧОО составил 10,9%, показатель 6-месячной ВБП – 23,9%. Результаты этой работы послужили дальнейшему изучению возможностей применения бевацизумаба для лечения РШМ [15].

В 2013 г. были впервые представлены результаты рандомизированного открытого исследования III фазы GOG-240, посвященного изучению эффективности добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии в первой линии лечения диссеминированного/рецидивирующего РШМ. Включались пациентки с различными гистологическими подтипами заболевания. Рандомизация осуществлялась в равном соотношении в следующие группы:

- паклитаксел 135–175 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + бевацизумаб 15 мг/кг, день 1 – курсы каждые 21 день;
- паклитаксел 135–175 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, день 1 – курсы каждые 21 день;
- паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup>, день 1–3 + бевацизумаб 15 мг/кг, день 1 – курсы каждые 21 день;
- паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup>, день 1–3 – курсы каждые 21 день.

Во всех группах исследования терапия продолжалась до достижения полного эффекта, выявления прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. Всего в исследование было включено 452 пациентки. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования было установлено, что добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения пациенток. Медиана ВБП составила 8,2 мес. в группе исследуемого препарата по сравнению с 6,0 мес. в группе только химио-

терапии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84;  $p = 0,0002$ ). Медиана ОВ пациенток составила 16,8 мес. и 13,3 мес. соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,95;  $p = 0,007$ ), что подчеркивает важность применения препарата в составе первоначальной терапии РШМ [16, 17].

Бевацизумаб продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности при лечении пациенток с диссеминированным РШМ. Было отмечено повышение риска развития артериальной гипертензии  $\geq 2$  степени (25% в группе бевацизумаба по сравнению с 2% в группе только химиотерапии;  $p = 0,001$ ), тромбоэмболических осложнений (8% и 1%;  $p = 0,001$ ). Применение бевацизумаба сопровождалось повышением риска возникновения нейтропении 4-й степени (35% по сравнению с 26%;  $p = 0,04$ ), однако это не оказало влияния на частоту развития фебрильной нейтропении ( $p = 1,00$ ). Кроме того, на фоне применения бевацизумаба было отмечено достоверное повышение риска формирования фистул (6% и 1%;  $p = 0,002$ ), но, как отмечают авторы исследования, последнее не приводило к необходимости экстренных хирургических вмешательств, развитию сепсиса или смерти. Все пациентки, у которых было отмечено формирование свищей, ранее получали лучевую терапию по поводу РШМ [16, 17].

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Несколько исследований было посвящено изучению частоты экспрессии PD-L1 при РШМ (табл. 1). Их результаты показали, что экспрессия PD-L1 отмечается у 34,4–95% пациенток с плоскоклеточным РШМ; разброс оценок, вероятно, обусловлен различными методиками тестирования и пороговыми уровнями для определения позитивности экспрессии указанного биомаркера. Тем не менее эти данные указывают на то, что экспрессия PD-L1 обнаруживается у значительного количества пациенток с РШМ, что позволяет широко использовать данный биомаркер для индивидуализации лекарственной терапии у данной категории больных.

Изучение роли антагонистов сигнального пути PD-1/PD-L1 при РШМ представляется особенно актуальным в

● **Таблица 1.** Частота встречаемости позитивной экспрессии PD-L1 при раке шейки матки

● **Table 1.** The occurrence frequency of positive expression of PD-L1 in cervical cancer

Автор	N	Гистологический тип	PD-L1+*
Enwere et al., 2017 [18]	120	Плоскоклеточный, аденокарцинома	87,9%
Mezache et al., 2015 [19]	70	Плоскоклеточный рак	80%
Howitt et al., 2016 [20]	24	Плоскоклеточный рак	95%
Reddy et al., 2016 [21]	93	Плоскоклеточный, аденокарцинома	34,4%
Feng et al., 2018 [22]	66	Плоскоклеточный рак	60,6%
Chung et al., 2019 [23]	98	Плоскоклеточный, аденокарцинома	83,7%

\*Положительным считался уровень экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$ .

связи с тем, что активация этого пути имеет большое прогностическое значение. В 2019 г. X. Gu et al. опубликовали результаты метаанализа ( $n = 783$ ), который был посвящен изучению прогностической роли экспрессии PD-L1 в опухоли у пациенток с РШМ. Авторами было выявлено, что наличие этого биомаркера коррелирует с неблагоприятным прогнозом и ассоциировано с ухудшением ОВ пациенток (ОР 2,51; 95% ДИ 1,09–5,83;  $p = 0,031$ ) [24]. В контексте имеющихся данных об эффективности антагонистов сигнального пути PD-1/PD-L1 можно ожидать, что их внедрение в клиническую практику позволит переломить данную неблагоприятную тенденцию.

Другим перспективным предиктивным биомаркером, определяющим эффективность назначения иммунотерапии, является микросателлитная нестабильность (microsatellity instability, MSI). В основе возникновения MSI лежат нарушения в процессах репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system – MMR), которая отвечает за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, возникающих вследствие ошибок в процессе репликации ДНК. В работе системы репарации неспаренных оснований ДНК участвует ряд генов, 4 из которых (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) критически важны для функционирования системы. Наличие дефицита в системе MMR (dMMR) или MSI приводит к появлению большого числа генетических альтераций и повышению мутационной нагрузки опухоли [25]. У достаточно большого количества пациенток с РШМ отмечается наличие dMMR/MSI в опухоли. Так Feng et al. сообщили об обнаружении MSI у 4 (6,1%) из 66 пациенток с плоскоклеточным РШМ [23]. Анализ данных TCGA (The Cancer Genome Atlas) показал наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности у 8 (2,6%) из 305 пациенток с аденокарциномой или плоскоклеточным РШМ [26].

Пациентки с высоким уровнем микросателлитной нестабильности или наличием экспрессии PD-L1 могут быть кандидатами для назначения иммунотерапии. В 2018 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-158, посвященного изучению эффективности использования пембролизумаба, моноклонального антитела к PD-1, в лечении больных метастатическим РШМ. Было включено 89 пациенток; 77% пациенток ранее получили  $\geq 1$  линии системной терапии по поводу метастатического опухолевого процесса. Среди PD-L1+ пациенток ( $n = 82$ ) показатель частоты объективного ответа составил 14,6% (95% ДИ 7,8–24,2%), при этом медиана длительности ответа достигнута не была, а у 79,5% пациенток ожидаемая продолжительность ответа на терапию составила  $\geq 12$  мес. [23].

Роль ингибиторов PD-1 при MSI+ опухолях была изучена в исследовании II фазы KEYNOTE-158 ( $n = 235$ ), в него включались пациенты с различными солидными опухолями, у которых был выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности, в т. ч. в исследование было включено 6 (2,6%) пациенток с метастатическим РШМ. По результатам исследования показатель ЧОО составил 34,3%, а медиана ОВ пациенток – 23,5 мес. [27]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что всем пациенткам с метастатическим РШМ следует определять экспрессию PD-L1 и наличие MSI для выработки оптимальной тактики лечения.

## ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИССЕМНИРОВАННОМ РШМ

Пациентка П., 1975 г. р. В июне 2013 г. выявлена аденокарцинома шейки матки. 23 июля 2013 г. выполнена расширенная экстирпация матки с транспозицией яичников. Гистологически – аденокарцинома умеренной степени злокачественности (grade 2) с муцинозной дифференцировкой. Установлена стадия pT1b1N0M0 (Ib1), прорастание до средней трети эндоцервикса, отсутствие лимфоваскулярной инвазии. Дальнейшая адьювантная терапия не проводилась. Хирургическое лечение осложнилось развитием двухсторонних стриктур мочеточников, что потребовало выполнения их стентирования, которое было выполнено 10 октября 2013 г. В связи с рецидивирующими явлениями гидронефроза 13 апреля 2015 г. выполнено формирование уретероцистоанастомоза слева по поводу стриктуры левого мочеточника.

В июне 2017 г. выявлено прогрессирование заболевания, рецидив в культе влагалища. На мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о выполнении хирургического лечения. 25 июля 2017 г. выполнена лапаротомия, удаление рецидивной опухоли, резекция мочевого пузыря, реимплантация правого мочеточника. Оперативное вмешательство радикальное, без остаточной опухоли. Гистологически – муцинозная аденокарцинома эндоцервикального типа умеренной степени дифференцировки (grade 2). Пациентке было рекомендовано проведение 6 курсов химиотерапии 1-й линии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + карбоплатин АУС6, день 1 – курсы каждые 21 день, химиотерапия проведена в период с 12 августа 2017 г. по 6 декабря 2017 г., переносимость – без особенностей, явлений дозолимитирующей токсичности не отмечено.

10 августа 2018 г. выявлено прогрессирование заболевания – метастатическое поражение бронхопульмональных лимфатических узлов, продолженный опухолевый рост в малом тазу. Общее состояние пациентки соответствовало ECOG 1. Рекомендовано проведение 2-й линии химиотерапии по схеме гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>, день 1, 8 + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, день 1 + бевацизумаб 15 мг/кг – курсы каждые 21 день. С 23 августа 2018 г. по 2 января 2019 г. проведено 6 курсов химиотерапии по указанной схеме, достигнута частичная регрессия опухолевого процесса. Со 2-го курса доза гемцитабина редуцирована до 800 мг/м<sup>2</sup>, день 1, 8, в связи с явлениями нейтропении 3-й степени. С января по 3 июля 2019 г. пациентка получала поддерживающую терапию препаратом бевацизумаб в режиме 15 мг/кг в/в капельно каждые 21 день. На фоне проводимой поддерживающей терапии сохранялся достигнутый эффект лечения. Явлений дозолимитирующей токсичности зарегистрировано не было, отмечалась артериальная гипертензия 2-й степени, успешно купированная после назначения гипотензивной терапии.

10 июля 2019 г. при проведении очередного контрольного обследования выявлено прогрессирование заболевания, множественные метастазы в легких, продолженный опухолевый рост в малом тазу. Общее состояние пациентки соответствовало ECOG 1. Рекомендовано выполнение



молекулярно-генетического тестирования с целью определения наличия микросателлитной нестабильности и уровня экспрессии PD-L1. Обнаружены нормальные уровни экспрессии белков репарации ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), что с большой долей вероятности исключает наличие микросателлитной нестабильности. При этом выявлен высокий уровень экспрессии PD-L1, CPS (combined positive score) = 40, при пороговом уровне позитивности CPS > 1. Тактика лечения пациентки была обсуждена на консилиуме, с учетом выраженной экспрессии PD-L1 рекомендовано проведение иммунотерапии.

С 6 августа 2019 г. начата 3-я линия терапии пембролизумабом 200 мг 1 раз в 21 день. По 26 мая 2020 г. проведено 15 курсов терапии указанным препаратом. По данным ПЭТ-КТ от 21.04.2020, частичная регрессия опухолевого процесса в виде разрешения лимфаденопатии средостения, уменьшение размеров рецидивной опухоли в малом тазу до 10 мм со снижением уровня SUV до 3,73, метастатические очаги в легких в настоящее время размером до 4 мм. Таким образом, показатель ОВ пациентки с момента прогрессирования опухолевого процесса составляет 37 мес. Планируется продолжение терапии пембролизумабом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с метастатическим/рецидивирующим РШМ прогноз, как правило, неблагоприятный. В соответствии с данными проведенных проспективных исследований на фоне стандартной химиотерапии медиана ОВ этой категории пациенток составляет 9,4–13,3 мес., что является крайне неудовлетворительным результатом – около половины пациенток погибает в течение первого года с момента выявления распространенного опухолевого процесса.

Тем не менее уже сегодня мы становимся свидетелями существенных позитивных изменений в лечении данного заболевания. Своевременное применение комбинированного лечения, внедрение современных препаратов для таргетной терапии позволяют значительно улучшить прогноз для многих пациенток, столкнувшихся с этим заболеванием. Описанный клинический случай показывает, что, несмотря на прогрессирующее течение РШМ, удалось достичь длительной выживаемости пациентки с сохранением высокого качества жизни – женщина работоспособна и практически не испытывает симптомов болезни на фоне лечения.

Внедрение антиангиогенной терапии в лечение диссеминированного РШМ можно расценивать как прорыв в лечении данного заболевания. Клиническую значимость увеличения ОВ, отмеченного у этой категории больных, трудно переоценить. Кроме того, результаты проведенного позднее подгруппового анализа и валидации критериев Мооре показали, что добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии позволяет улучшить ОВ даже у пациенток промежуточного и высокого риска (табл. 2) [28]. Напомним, критерии Мооре подразумевают стратификацию пациенток на различные прогностические группы в зависимости от наличия следующих факторов риска [29]:

- раса (негроидная vs остальные расы);
- общий статус по шкале GOG (1–2 vs 0);
- локализация рецидивной опухоли / метастазов (таз vs остальные зоны);
- ранее проведенная радиомодифицирующая терапия (да vs нет);
- прогрессирование в течение 1 года с момента постановки диагноза (да vs нет).

При наличии 0–1 фактора риска пациентка относится к группе низкого риска, 2–3 факторов – промежуточного риска, при 4–5 факторах – к группе высокого риска.

Клинические исследования, которые проходят в настоящее время, посвящены изучению возможности раннего назначения иммунотерапии, антиангиогенной терапии и химиотерапии при метастатическом РШМ. Ожидаются результаты исследования II фазы CAESURA (NCT03912402), в рамках которого сравнивалась эффективность применения моноклонального антитела к PD-1 пролголимаба (BCD-100), бевацизумаба и стандартной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином/цисплатином в 1-й линии терапии метастатического РШМ. Результаты этого исследования легли в основу дизайна рандомизированного исследования III фазы FERMATA (NCT03912415), которое проходит в настоящее время. В исследование запланировано включить 316 пациенток, рандомизация осуществляется в соотношении 1 : 1 в группу химиотерапии паклитакселом/карбоплатином ± бевацизумаб в сочетании с пролголимабом 3 мг/кг или соответствующим ему плацебо. Первичная конечная точка исследования – ОВ пациенток. В настоящее время также проходит ряд других крупных исследований III фазы, посвященных изучению новых режимов лечения метастатического РШМ:

GOG3030 – рандомизированное исследование III фазы, посвященное изучению эффективности добавления атезолизумаба к стандартной терапии паклитакселом, цисплатином и бевацизумабом. Планируется включение 404 пациенток (NCT03556839);

KEYNOTE-826 – рандомизированное исследование III фазы, посвященное изучению эффективности добавления пембролизумаба или плацебо к стандартной терапии паклитакселом, цисплатином/карбоплатином ± бевацизумаб. Планируется включение 600 пациенток (NCT03635567).

- **Таблица 2.** Валидация критериев Мооре в исследовании GOG-240
- **Table 2.** Validation of Moore criteria in GOG-240 study

		Бевацизумаб + ХТ	Только ХТ	p
Низкий риск (n = 84)	Медиана ОВ	22,9 мес.	21,8 мес.	0,75
	Медиана ВБП	10,9 мес.	9,0 мес.	0,29
	ЧОО	62,5%	52,0%	0,34
Умеренный риск (n = 303)	Медиана ОВ	17,9 мес.	12,1 мес.	0,02
	Медиана ВБП	7,9 мес.	5,8 мес.	<0,001
	ЧОО	50,7%	36,0%	<0,001
Высокий риск (n = 65)	Медиана ОВ	12,1 мес.	6,3 мес.	0,002
	Медиана ВБП	6,0 мес.	3,0 мес.	0,02
	ЧОО	22,9%	13,0%	0,31

ХТ – химиотерапия, ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ЧОО – частота объективного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможностью современной таргетной терапии при метастатическом РШМ позволяя- ют существенно улучшить результаты лечения и обе- спечить длительную выживаемость для части паци- ентов с этим диагнозом. Необходимо дальнейшее

изучение оптимальной последовательности приме- нения молекулярно-направленной терапии и вне- дрение ее достижений в повседневную клиническую практику.



Поступила / Received 20.05.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020  
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

## Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie\\_2018.pdf](https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2018.pdf).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *State of cancer care for the population of Russia in 2018*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: [https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie\\_2018.pdf](https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2018.pdf).
- Gardner A.B., Charo L.M., Mann A.K., Kapp D.S., Eskander R.N., Chan J.K. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(1):107–113. doi: 10.1007/s10585-019-10007-0.
- Eskander R.N., Tewari K.S. Development of bevacizumab in advanced cervical cancer: pharmacodynamic modeling, survival impact and toxicology. *Future Oncol*. 2015;11(6):909–922. doi: 10.2217/fon.14.276.
- Thigpen T., Shingleton H., Homesley H., Lagasse L., Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the gynecologic oncology group. *Cancer*. 1981;48(4):899–903. doi: 10.1002/1097-0142(19810815)48:4<899::AID-CNCR2820480406>3.0.CO;2-6.
- Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P., Thaler H.T., Cella D., Benda J. et al. 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. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–3119. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170.
- Long H.J., Bundy B.N., Grendys E.C., Benda J.A., McMeekin D.S., Sorosky J. et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4626–4633. doi: 10.1200/JCO.2005.10.021.
- Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn D.E., Ramondetta L.M., Boardman C.H. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649–4655. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
- Lorusso D., Petrelli F., Coiro A., Raspagliesi F., Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):117–123. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.042.
- Eskander R.N., Tewari K.S. Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(6):280–292. doi: 10.1177/1758834014543794.
- López-Ocejo O., Vilorio-Petit A., Bequet-Romero M., Mukhopadhyay D., Rak J., Kerbel R.S. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene*. 2000;19(40):4611–4620. doi: 10.1038/sj.onc.1203817.
- Toussaint-Smith E., Donner D.B., Roman A. Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. *Oncogene*. 2004;23(17):2988–2995. doi: 10.1038/sj.onc.1207442.
- Cooper R., Wilks D., Logue J., Davidson S., Hunter R., Roberts S. et al. High Tumor Angiogenesis Is Associated with Poorer Survival in Carcinoma of the Cervix Treated with Radiotherapy. *Clin Cancer Res*. 1998;4:2795–2800.
- Gasinska A., Urbanski K., Adamczyk A., Pudelek J., Lind B.K., Brahma A. Prognostic Significance of Intratumour Microvessel Density and Haemoglobin Level in Carcinoma of the Uterine Cervix. *Acta Oncol*. 2002;41(5):437–443. doi: 10.1080/028418602320405023.
- Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1069–1074. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9043.
- Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779–791. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
- Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
- Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koulis T.A., Phan T., Kalantarian M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(4):577–586. doi: 10.1038/modpathol.2016.221.
- Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol*. 2015;28(12):1594–1602. doi: 10.1038/modpathol.2015.108.
- Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G.M., Kelley A., Chapuy B., Aviki E. et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):518–522. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6326.
- Reddy O.L., Shintaku P.I., Moatamed N.A. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinoma. *Diagn Pathol*. 2017;12(1). doi: 10.1186/s13000-017-0631-6.
- Feng Y., Ji W., Yue N., Huang Y., Ma X. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res*. 2018;10:105–113. doi: 10.2147/CMAR.S152232.
- Chung H.C., Ros W., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265.
- Gu X., Dong M., Liu Z., Mi Y., Yang J., Zhang Z. et al. Elevated PD-L1 expression predicts poor survival outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2019;19(1). doi: 10.1186/s12935-019-0861-7.
- Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–1243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.
- Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., Miya J., Wing M.R., Chen H.-Z. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;1(1):1–15. doi: 10.1200/PO.17.00073.
- Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.-P. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1–10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
- Tewari K.S., Sill M.W., Monk B.J., Penson R.T., Long H.J., Poveda A. et al. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5480–5487. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1346.
- Moore D.H., Tian C., Monk B.J., Long H.J., Omura G.A., Bloss J.D. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):44–49. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.006.

## Информация об авторе:

**Румянцев Алексей Александрович**, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: alexeymma@gmail.com

## Information about the author:

**Alexey A. Rummyantsev**, Oncologist, Oncological Department of Medication-assisted treatment Methods (Chemotherapeutic No. 2) of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: alexeymma@gmail.com