

Эволюция лечения распространенного рака шейки матки: от монотерапии цисплатином до иммуноонкологических комбинаций

А.А. Румянцев[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

А.Н. Летучих, <https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>

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

Резюме

В России рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее часто встречающихся онкологических патологий. Несмотря на высокую эффективность локальных методов лечения при ранних стадиях заболевания, метастатический рак шейки матки характеризуется неблагоприятным прогнозом. Показатели заболеваемости и смертности за последние 10 лет остаются на стабильно высоком уровне. Основой лечения метастатического РШМ являются комбинации на основе препаратов платины, комбинация паклитаксела и цисплатина или карбоплатина – обязательный компонент лечения диссеминированного РШМ. При этом применение только цитотоксической химиотерапии не позволяет достичь удовлетворительных результатов лечения – ожидаемые показатели продолжительности жизни на этом фоне составляют около 12 мес. Одним из наиболее перспективных направлений лечения метастатического рака шейки матки пациенток является иммунотерапия, в частности назначение пембролизумаба, ингибитора PD-1 – одной из ключевых контрольных точек иммунного ответа. Данная статья посвящена обзору исторических аспектов лечения РШМ и современных возможностей терапии этой онкологической патологии. В статье подробно разобраны результаты исторических и современных исследований по лечению метастатического РШМ. Освещено развитие лекарственного метода лечения при диссеминированном РШМ, а также возможности современной таргетной антиангиогенной терапии, иммунотерапии и данные последних исследований об эффективности совместного назначения препаратов этих классов со стандартной цитотоксической химиотерапией для достижения наилучших результатов лечения. Назначение пембролизумаба, бевацизумаба, таксанов и препаратов платины позволяет достичь медиану ОВ в 43,9 мес. – наилучшего результата лечения метастатического РШМ, когда-либо репортированного в рамках контролируемого клинического исследования.

Ключевые слова: рак шейки матки, пембролизумаб, бевацизумаб, таргетная терапия, иммунотерапия, PD-L1

Для цитирования: Румянцев АА, Летучих АН. Эволюция лечения распространенного рака шейки матки: от монотерапии цисплатином до иммуноонкологических комбинаций. *Медицинский совет.* 2024;18(10):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2024-245>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The evolution of treatment for advanced cervical cancer: from cisplatin monotherapy to immuno-oncology combinations

Alexey A. Rumyantsev[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Angelina N. Letuchikh, <https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>

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

Abstract

Cervical cancer is one of the most common malignant tumors in Russia. Despite the high cure rates with local treatment approaches (eg, surgery or radiotherapy) at early stages of the disease, metastatic cervical cancer portends an unfavorable prognosis. The incidence and mortality rates over the last 10 years remain at a consistently high level. The backbone of treatment for metastatic cervical cancer is platinum-based combinations – the cytotoxic combination of paclitaxel and cisplatin (or carboplatin) being a standard-of-care treatment for patients with metastatic disease. However, chemotherapy alone failed to achieve satisfactory long-term treatment outcomes – the expected life expectancy with chemotherapeutic drugs rarely exceeds 12 months. One of the most fruitful directions in the treatment of metastatic cervical cancer to date is immunotherapy – in particular, pembrolizumab, a PD-1 pathway inhibitor – one of the key checkpoints of the immune response control. This review article highlights historical and recent achievements in metastatic cervical cancer treatment. It highlights the development of anticancer medications for advanced or metastatic cervical cancer, including targeted antiangiogenic therapy, immunotherapy, and the latest research data on the effectiveness of combining these classes of drugs with standard cytotoxic chemotherapy to achieve the best treatment outcomes.

Keywords: cervical cancer, pembrolizumab, bevacizumab, targeted therapy, immunotherapy, PD-L1

For citation: Rumyantsev AA, Letuchikh AN. The evolution of treatment for advanced cervical cancer: from cisplatin monotherapy to immuno-oncology combinations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-245>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с актуальными статистическими данными, в России рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее часто встречающихся онкологических патологий, на долю которой приходится 4,9% случаев от всех злокачественных опухолей у женщин, около 17 тыс. пациенток ежегодно сталкивается с этим заболеванием. Показатели заболеваемости и смертности за последние 10 лет остаются на стабильно высоком уровне, а частота встречаемости поздних стадий РШМ остается значительной – более чем у 30% пациенток это заболевание диагностируется на III–IV стадиях опухолевого процесса [1, 2].

Длительное время единственными доступными опциями для лечения диссеминированного РШМ была цитотоксическая химиотерапия, однако результаты лечения для многих пациенток оставались крайне неудовлетворительными. Так, по данным SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) в период 2010–2015 гг. показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) при IV стадии РШМ составлял всего 12%, в период 2013–2019 гг. – 19%. Это подчеркивает важность разработки и внедрения в практику более эффективных вариантов лечения для пациенток с распространенным РШМ¹ [3].

Одной из наиболее перспективных методик лечения рака шейки матки пациенток стала иммунотерапия. Данная статья посвящена обзору исторических аспектов лечения РШМ и современных возможностей терапии этой онкологической патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Основой лечения метастатического РШМ являются комбинации на основе препаратов платины [4, 5]. В 2005 г. группой GOG (Gynecologic Oncology Group) было проведено первое рандомизированное исследование GOG 179 (n = 294), продемонстрировавшее превосходство использования платиносодержащих комбинаций перед монотерапией цисплатином у пациенток с метастатическим РШМ. Пациентки рандомизировались в группу монотерапии цисплатином 50 мг/м² каждый 21 день или в группу цисплатина в аналогичном режиме дозирования в сочетании с топотеканом 0,75 мг/м² день 1–3 каждый 21 день. Первоначальный дизайн исследования предполагал также наличие группы химиотерапии по схеме MVAC, однако включение пациенток в нее было преждевременно прекращено вследствие токсичности [6].

По результатам проведенного исследования было выявлено достоверное улучшение общей выживаемости (ОВ) пациенток при использовании платиносодержащего дуплета. Медиана ОВ в группе монотерапии цисплатином составила 6,5 мес. по сравнению с 9,4 мес. в группе цисплатина в сочетании с топотеканом (отношение рисков [ОР] 0,76; p = 0,017), медиана ВБП составила 2,9 мес. и 4,6 мес. соответственно (p = 0,014), а объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 13% и 27% пациенток в сравниваемых группах (p < 0,05) [6].

Результаты исследования GOG 179 привели к активному изучению различных платиносодержащих комбинаций для лечения РШМ, в т. ч. паклитаксела/цисплатина, винорелбина/цисплатина, гемцитабина/цисплатина [7–9]. Эффективность добавления паклитаксела к цисплатину была впервые продемонстрирована в рандомизированном исследовании GOG 169 (n = 264). Медиана ВБП в группе паклитаксела/цисплатина составила 4,8 мес. по сравнению с 2,8 мес. в группе монотерапии цисплатином (p < 0,001), ЧОО составила 36% и 19% соответственно (p = 0,002), хотя комбинация не смогла продемонстрировать достоверного улучшения ОВ пациенток, медиана ОВ составила 9,7 мес. и 8,8 мес. соответственно (p > 0,05) [4].

Сравнение эффективности разработанных комбинаций было проведено в рамках рандомизированного исследования III фазы GOG 204 (n = 513). Включенные пациентки рандомизировались в равном соотношении в группу паклитаксела 135 мг/м² день 1 и цисплатина, винорелбина 30 мг/м² день 1, 8 и цисплатина, гемцитабина 1000 мг/м² день 1, 8 и цисплатина или топотекана 0,75 мг/м² день 1–3 и цисплатина. Платиновый агент во всех группах исследования назначался в дозе 50 мг/м² в первый день цикла, а курс химиотерапии проводился каждый 21 день. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в эффективности сравниваемых режимов лечения, однако отмечалась тенденция к улучшению результатов лечения в группе паклитаксела/цисплатина: медианы ОВ и показатель ОР смерти при сравнении с указанной группой в группах винорелбина/цисплатина, гемцитабина/цисплатина и топотекана/цисплатина составили 10,0 мес. (ОР 1,15 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,67)), 10,3 мес. (ОР 1,32 (95% ДИ 0,91–1,92)) и 10,3 мес. (ОР 1,26 (95% ДИ 0,86–1,82)) соответственно. Аналогичные тенденции были выявлены и в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациенток и частоты объективного ответа (ЧОО) [5].

Отметим, что проанализированные «исторические» исследования по лечению рака шейки матки использовали цисплатин в сниженной, относительно современных режимов дозирования, дозировке 50 мг/м² каждый 21 день.

¹ Survival Rates for Cervical Cancer. American Cancer Society. 2024. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html>.

Такая доза была выбрана инициально на основании результатов исследования 1981 г., выбравшего данный режим в связи с достаточно высокой частотой ответов на терапию и приемлемым профилем безопасности, хотя обоснование использования редуцированной дозы цисплатина при РШМ никогда не было получено в ходе рандомизированных исследований [10]. С другой стороны, существуют данные о прямой взаимосвязи выживаемости пациенток и дозовой интенсивности цисплатина при этом заболевании [11], а также других плоскоклеточных опухолях [12]. То же справедливо и в отношении паклитаксела.

Равную эффективность с данным режимом дозирования цисплатина продемонстрировало другое платиновое производное – карбоплатин. Для сравнения двух препаратов в первой линии терапии метастатического РШМ японской группой исследователей JCOG (Japan Clinical Oncology Group) было проведено рандомизированное исследование III фазы JCOG0505 (n = 253). Пациентки рандомизировались в группу паклитаксела 135 мг/м² в сочетании с цисплатином 50 мг/м² или в группу паклитаксела 175 мг/м² в сочетании с карбоплатином АUC5. Статистический дизайн исследования был спланирован таким образом, чтобы показать, что эффективность карбоплатин-содержащего режима химиотерапии не уступает цисплатин-содержащему (non-inferiority). По результатам исследования медиана ОВ пациенток составила 18,3 мес. в группе цисплатина по сравнению с 17,5 мес. в группе карбоплатина (HR 0,994; 95% ДИ 0,79–1,25; p = 0,032), что позволило сделать вывод о сопоставимой эффективности сравниваемых режимов лечения [13]. Отдельный интерес вызывают результаты подгруппового анализа этого исследования, в котором было показано достоверное ухудшение медианы ОВ пациенток при проведении карбоплатин-содержащей химиотерапии (HR 1,57; 95% ДИ 1,06–2,32) в подгруппе пациенток, ранее не получавших цисплатин (n = 117). В то же время в подгруппе предпочтенных этим агентом пациенток (n = 127) отмечалась обратная тенденция (HR 0,69; 95% ДИ 0,47–1,02). Эти данные должны быть интерпретированы с осторожностью, т. к. описываемый фактор не был выделен в качестве стратификационного, а сам подгрупповой анализ является незапланированным [13].

Таким образом, результаты проведенных исследований выделили комбинацию паклитаксела и цисплатина/карбоплатина в качестве стандарта химиотерапии для пациенток с метастатическим РШМ. Использование этих комбинаций позволяет добиться объективного ответа на терапию примерно у 30% пациенток, однако отдаленные результаты лечения остались неудовлетворительными – медиана ОВ при использовании этих режимов лечения составляет около 12 мес.

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Характерная особенность РШМ – активные процессы неоангиогенеза, обусловленные ВПЧ-ассоциированным каскадом реакций, которые связаны с продукцией

клетками опухоли белков Е6 и Е7. Помимо инициации различных механизмов онкогенеза [14], это приводит к гиперэкспрессии эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), который является основным индуктором неоангиогенеза [15–17]. Выраженность процессов неоангиогенеза имеет отрицательное прогностическое значение при распространенном РШМ [18, 19]. Таким образом, в течение длительного времени изучение препаратов с блокадой факторов неоангиогенеза представлялось крайне перспективным направлением.

Наиболее изученным антиангиогенным агентом, применяемым при лечении РШМ, является бевацизумаб, первоначально показавший умеренную противоопухолевую активность при применении в монотерапии у пациенток с прогрессированием опухолевого процесса после платиносодержащей химиотерапии. В 2009 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты исследования II фазы (n = 46), объективный ответ на терапию бевацизумабом был отмечен у 10,9% пациенток, а показатель 6-месячной ВБП составил 24%. Эти результаты послужили обоснованием дальнейшего изучения бевацизумаба при РШМ [20].

Эффективность применения бевацизумаба в первой линии терапии метастатического РШМ была показана в рандомизированном исследовании III фазы GOG-240, чьи результаты были впервые представлены в 2013 г. В рамках этого исследования (n = 452) рандомизация осуществлялась в равном соотношении в следующие группы [21]:

- Паклитаксел 135–175 мг/м² день 1 + цисплатин 50 мг/м² день 1 + бевацизумаб 15 мг/кг день 1 – курсы каждый 21 день;
- Паклитаксел 135–175 мг/м² день 1 + цисплатин 50 мг/м² день 1 – курсы каждый 21 день;
- Паклитаксел 175 мг/м² день 1 + топотекан 0,75 мг/м² день 1–3 + бевацизумаб 15 мг/кг день 1 – курсы каждый 21 день;
- Паклитаксел 175 мг/м² день 1 + топотекан 0,75 мг/м² день 1–3 – курсы каждый 21 день.

Результаты исследования GOG-240 показали достоверное улучшение отдаленных результатов лечения при добавлении бевацизумаба к стандартной терапии РШМ. Медиана ВБП составила 8,2 мес. в группе исследуемого препарата по сравнению с 6,0 мес. в группе только химиотерапии (ОР 0,68; p = 0,0002), медиана ОВ – 16,8 мес. и 13,3 мес. соответственно (ОР 0,77; p = 0,007). При этом цисплатин-содержащие режимы химиотерапии продемонстрировали большую клиническую эффективность по сравнению с применением неплатиновых дуплетов [16, 21, 22]. Бевацизумаб показал удовлетворительный профиль безопасности, однако было отмечено повышение риска развития артериальной гипертензии ≥ 2-й степени (25% и 2% в группе химиотерапии; p = 0,001), тромбоэмболических осложнений (8% и 1%; p = 0,001), нейтропении 4-й степени (35% и 26%; p = 0,04), а также формирования свищей и фистул (6% и 1%; p = 0,002). Последнее требует соблюдения критериев отбора для назначения бевацизумаба [23, 24].

Добавление бевацизумаба, таким образом, позволило достоверно увеличить продолжительность жизни пациенток с метастатическим РШМ, что стало очередным шагом на пути эволюции лекарственной терапии этого заболевания.

ИММУНОТЕРАПИЯ: НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

Последним и, возможно, наиболее значимым шагом в эволюции лекарственной терапии метастатического рака шейки матки стало появление иммунотерапии. Как и в случае с бевацизумабом, первоначально эффективность такого подхода в лечении метастатического РШМ была показана у пациенток, получивших стандартную терапию. В рамках нерандомизированного исследования II фазы KEYNOTE-158 ($n = 98$) в когорте пациенток с РШМ проведение монотерапии пембролизумабом, моноклональным антителом рецептору сигнального пути программируемой клеточной гибели (PD-1), позволило достичь объективный ответ на терапию у 12% пациенток, в т. ч. у 3 (3%) пациенток была достигнута полная регрессия опухолевого процесса [25].

В подгруппе PD-L1-позитивных пациенток (84%) показатель ЧОО составил 14,6% (95% ДИ 7,8–24,2%), а медиана длительности ответа достигнута не была. В то же время ни у одной из 15 пациенток с негативным PD-L1-статусом ($CPS < 1$) не было отмечено ответа на терапию пембролизумабом, что подчеркивает важность данного биомаркера для отбора пациенток для назначения терапии пембролизумабом, хотя наличие экспрессии PD-L1 не гарантирует ответа на терапию [25]. По данным различных авторов, позитивная экспрессия PD-L1 ($CPS > 1$) встречается приблизительно у 80% пациенток с данным заболеванием [26–28]. Несколько позже превосходящая эффективность иммунотерапии перед химиотерапией во второй и последующих линиях терапии метастатического РШМ была подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы EMPOWER-Cervical 1/GOG 3016. В этом исследовании медиана ОВ пациенток в группе другого моноклонального антитела к PD-1, цемиплимаба, составила 12,0 мес. по сравнению с 8,5 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,69; $p < 0,001$) [29]. Наличие позитивной экспрессии PD-L1 в этом исследовании также было ассоциировано с повышением вероятности ответа на терапию.

Эффективность пембролизумаба в первой линии терапии метастатического РШМ была продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы KEYNOTE-826, в которое включались пациентки с различными гистотипами этого заболевания, ранее не получавшие специфической терапии по поводу диссеминированного опухолевого процесса. Всем включенным пациенткам проводилась стандартная химиотерапия паклитакселом 175 мг/м^2 в сочетании с цисплатином 50 мг/м^2 или карбоплатином АUC5 каждый 21 день в течение 6 курсов лечения. Рандомизация осуществлялась в группу пембролизумаба 200 мг каждый 21 день или соответствующую ему плацебо в течение 35 циклов, что приблизительно соответствует 2 годам терапии. Дополнительно пациентки получали терапию бевацизумабом 15 мг/кг

каждый 21 день, назначение этого препарата осуществлялось в соответствии с решением лечащего врача, что относилось к факторам стратификации этого исследования. Дополнительно в качестве стратификационных факторов было выбрано наличие IV стадии опухолевого процесса (т. е. *de novo* метастатическое заболевание против прогрессирования после предшествующего локального лечения), а также выраженность экспрессии PD-L1 (экспрессия отсутствует против $CPS < 10$ против ≥ 10). Основными оцениваемыми показателями исследования были ВБП и ОВ пациенток, при этом первоначальное тестирование проводилось в PD-L1-позитивной популяции, определенной как наличие экспрессии PD-L1 на уровне $CPS \geq 1$ [30].

Всего в период с ноября 2018 по январь 2020 г. в исследование было включено 617 пациенток, в наборе приняла участие 151 клиника из 19 стран мира. Сформированные в результате рандомизации группы пациенток были сбалансированы по основным клиническим и демографическим характеристикам, медиана возраста больных составила 51 год, у 31% пациенток была IVB-стадия опухолевого процесса. Наиболее часто встречался плоскоклеточный подтип РШМ (72,3%), позитивная экспрессия PD-L1 была у 89% пациенток [30]. Две трети (63%) включенных пациенток получали терапию бевацизумабом.

Первые результаты этого исследования были продемонстрированы в 2021 г. По результатам исследования при медиане наблюдения 22,0 мес. медиана ВБП в PD-L1-позитивной когорте пациенток составила 10,4 мес. по сравнению с 8,2 мес. в группе плацебо (HR 0,62; $p < 0,001$). В общей популяции исследования медиана ВБП была аналогичной (HR 0,65; $p < 0,001$), в заранее определенной подгруппе пациенток с высокой экспрессией PD-L1 ($CPS \geq 10$) эффективность соответствовала всей PD-L1-позитивной популяции (HR 0,58; $p < 0,001$). При отдельно проведенном анализе эффективности терапии у пациенток с негативной экспрессией PD-L1 ($CPS < 1$) не было выявлено преимуществ применения пембролизумаба (HR 0,94), что соответствует более ранним наблюдениям из исследования KEYNOTE-158. Группа пембролизумаба продемонстрировала большую эффективность, чем плацебо, как в сочетании с бевацизумабом (HR 0,61), так и без него (HR 0,74).

Кроме увеличения ВБП, также было продемонстрировано достоверное увеличение общей выживаемости пациенток, получавших пембролизумаб в первой линии терапии метастатического РШМ. Медиана ОВ среди PD-L1-позитивных пациенток не была достигнута в группе пембролизумаба и составила 16,3 мес. в группе плацебо (HR 0,64; $p < 0,001$), расчетный показатель 2-летней ОВ на момент первичного анализа данных составил 53,0% в группе пембролизумаба и 41,7% – в группе плацебо. Важно отметить, что результаты подгруппового анализа также не выявили достоверных различий в эффективности терапии между группой пембролизумаба и плацебо при негативной экспрессии PD-L1 (HR 1,00) [30].

Профиль безопасности пембролизумаба был признан благоприятным. Нежелательные явления степени 3 или выше были отмечены у 75,1% пациенток в группе плацебо

и у 81,8% – в группе исследуемого препарата. Тяжелые иммуноопосредованные нежелательные явления были репортированы исследователями у 2,9% и 11,4% пациенток соответственно. Одна пациентка в группе пембролизумаба погибла вследствие развития иммунного энцефалита. Качество жизни пациенток достоверно не различалось между группами исследования.

Финальные результаты исследования KEYNOTE-826 были опубликованы в ноябре 2023 г. в Journal of Clinical Oncology. При медиане наблюдения 39,1 мес. медиана ОВ в PD-L1-позитивной популяции составила 28,6 мес. по сравнению с 16,5 мес. в группе плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,52–0,77), показатель 3-летней ОВ составил 45,4% и 28,1% соответственно. Результаты подгруппового анализа была аналогичны репортированным ранее. Обновленные данные свидетельствуют о сохранении долгосрочного преимущества применения пембролизумаба в первой линии терапии метастатического РШМ. Отметим, что данные о потенциальном влиянии последующих линий терапии не опубликованы на момент написания данной статьи [31].

СОВМЕСТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИАНГИОГЕННЫХ И ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Как было отмечено выше, 63% пациенток в исследовании KEYNOTE-826 получали терапию бевацизумабом в сочетании с плацебо или с пембролизумабом. Для уточнения роли совместного применения этих двух терапевтических агентов был проведен дополнительный подгрупповой анализ. Среди тех пациенток, кому не был назначен бевацизумаб, наиболее часто решение об отказе от его применения принималось в связи с повышенными рисками гастроинтестинальной перфорации или свищей (35%), кровотечений (5%) или других состояний (33%) [32]. Назначение бевацизумаба было выделено в качестве стратификационных факторов в исследовании, что обеспечило равномерное количественное распределение пациенток в этой подгруппе, в то же время среди пациенток, получавших пембролизумаб, в подгруппе бевацизумаба было несколько больше пациенток с общим статусом по шкале ECOG 0 баллов (64,3% и 45,4%), пациенток, которые ранее

получили только хирургическое лечение, – 10,7% и 1,8%. Был отмечен дисбаланс и по некоторым другим характеристикам.

По результатам анализа в PD-L1-позитивной популяции пациенток в подгруппе бевацизумаба медиана ВБП составила 15,3 мес. на фоне терапии пембролизумабом по сравнению с 10,3 мес. в группе плацебо (HR 0,56; 95% ДИ 0,43–0,73). В подгруппе без бевацизумаба соответствующие показатели составили 7,0 и 6,0 мес. соответственно (HR 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85), различия также были статистически достоверными, но нумерически менее выраженными. Наиболее яркие различия были получены при анализе продолжительности жизни пациенток. В подгруппе бевацизумаба медиана ОВ составила 43,9 мес. среди пациенток, получавших пембролизумаб, и 23,0 мес. – в группе плацебо (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,79). В подгруппе без бевацизумаба соответствующие показатели составили 17,5 мес. и 11,9 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исторической ретроспективе очевидно, что прогноз пациенток с метастатическим РШМ за последние десятилетия претерпел значительные изменения. Ожидаемая медиана ОВ пациенток в первых рандомизированных исследованиях при проведении монокимиотерапии цисплатином составляла всего около 6 мес. Постепенное накопление научных данных, изучение новых комбинаций цитостатиков, интеграция таргетных, а затем и иммуно-терапевтических агентов привели к тому, что ожидаемая продолжительность жизни для этих пациенток постепенно увеличилась, преодолев сначала 2-летний, а затем и 3-летний порог (табл.).

Эффективность назначения пембролизумаба в первой линии терапии метастатического рака шейки матки наиболее ярко проявляется при использовании совместно с бевацизумабом. Нельзя не отметить тот факт, что влияние на полученные результаты в этой категории пациенток объясняется в т. ч. и фактором отбора: пациентки, не имеющие противопоказаний к бевацизумабу в виде активного кровотечения, свищей/фистул или факторов риска их развития, относятся к более прогностически

- **Таблица.** Эволюция результатов лечения распространенного рака шейки матки
- **Table.** The evolution of treatment outcomes for advanced cervical cancer

Исследование	N пациенток	Режимы лечения	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
D. Moore et al., 2004 [4]	264	Паклитаксел/цисплатин vs цисплатин	4,8 мес. vs 2,8 мес.*	9,7 мес. vs 8,8 мес.
H. Long et al., 2005 [6]	294	Топотекан/цисплатин vs цисплатин	4,7 мес. vs 2,9 мес.*	9,4 мес. vs 6,5 мес.
B. Monk et al., 2009 [5]	236	Паклитаксел/цисплатин vs топотекан/цисплатин	5,8 мес. vs 4,6 мес.	12,9 мес. vs 10,3 мес.
K. Tewari et al., 2014 [21]	452	Бевацизумаб + паклитаксел/цисплатин vs паклитаксел/цисплатин	8,2 мес. vs 5,9 мес.*	17,5 мес. vs 14,3 мес.*
D. Lorusso et al., 2023 [32]	346	Пембролизумаб vs плацебо + бевацизумаб/паклитаксел/карбоплатин	15,3 мес. vs 10,3 мес.*	43,9 мес. vs 23,0 мес.*

*Различия статистически достоверны.

благоприятной категории. По этой причине столь высокие результаты лечения нельзя экстраполировать на всю категорию пациенток с метастатическим РШМ.

Таким образом, проведение четырехкомпонентной противоопухолевой терапии с назначением пембролизумаба, бевацизумаба, таксанов и препаратов платины позволяет достичь медиану ОВ в 43,9 мес. – наилучший результат лечения метастатического РШМ, когда-либо репортированный в рамках контролируемого клинического исследования. Это особенно важный результат в контексте того, что пациентки с метастатическим/рецидивирующим РШМ, как правило, характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. В соответствии с данными проведенных проспективных исследований на фоне стандартной цитотоксической химиотерапии ожидаемая медиана ОВ этих категорий пациенток составляет около 12 мес. – около половины пациенток погибает в течение первого года

с момента выявления распространенного опухолевого процесса. Добавление иммунотерапевтического агента – пембролизумаба позволяет изменить прогноз для многих пациенток с этим заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований не оставляют сомнений в том, что иммуноонкологическая терапия будет играть все большую роль в лечении метастатического РШМ, что позволит добиваться хороших результатов лечения даже в тех категориях пациенток, для которых ранее не существовало эффективных методов противоопухолевой терапии.



Поступила / Received 12.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 03.05.2024

Принята в печать / Accepted 29.05.2024

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 239 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf.
- Gardner AB, Charo LM, Mann AK, Kapp DS, Eskander RN, Chan JK. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-10007-0>.
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.17>.
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8909>.
- Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMeekin DS, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.021>.
- Tewari KS, Monk BJ. Gynecologic oncology group trials of chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005;7(6):419–434. <https://doi.org/10.1007/s11912-005-0007-z>.
- Morris M, Blessing JA, Monk BJ, McGehee R, Moore DH. Phase II Study of Cisplatin and Vinorelbine in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3340–3344. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.006>.
- Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, McMeekin DS, Lele S, Zweig SL. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2006;100(2):385–388. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.09.009>.
- 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. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810815\)48:4<899::AID-CNCR2820480406>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810815)48:4<899::AID-CNCR2820480406>3.0.CO;2-6).
- Nguyen VT, Winterman S, Playe M, Benbara A, Zelek L, Pamoukdjian F et al. Dose-Intense Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy Increases Survival in Advanced Cervical Cancer: An Up-to-Date Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14(3):842. <https://doi.org/10.3390/cancers14030842>.
- Spreafico A, Huang SH, Xu W, Granata R, Liu C-S, Waldron JN et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelat-
- ed locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2016;67:174–182. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.08.013>.
- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2129–2135. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4391>.
- Mir BA, Ahmad A, Farooq N, Priya MV, Siddiqui AH, Asif M et al. Increased expression of HPV-E7 oncoprotein correlates with a reduced level of pRb proteins via high viral load in cervical cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):15075. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42022-3>.
- Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol*. 2020;10:3116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116>.
- Eskander RN, Tewari KS. Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(6):280–292. <https://doi.org/10.1177/1758834014543794>.
- López-Ocejo O, Vitoria-Petit A, Bequet-Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS. 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. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203817>.
- Cooper RA, West CML, Wilks DP, Logue JP, Davidson SE, Roberts SA, Hunter RD. Tumour vascularity is a significant prognostic factor for cervix carcinoma treated with radiotherapy: Independence from tumour radiosensitivity. *Br J Cancer*. 1999;81(2):354–358. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690700>.
- Tomao S, Tomao F, Rossi L, Zaccarelli E, Caruso D, Zoratto F et al. Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer. *OncoTargets Ther*. 2014;2237–2248. <https://doi.org/10.2147/OTT.S68286>.
- Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9043>.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>.
- Tewari KS, Sill MW, Birrer MJ, Penson RT, Huang H, Moore DH et al. Final survival analysis of topotecan and paclitaxel for first-line treatment of advanced cervical cancer: An NRG oncology randomized study. *Gynecol Oncol*. 2023;171:141–150. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.010>.
- Sugiyama T, Katsumata N, Toita T, Ura M, Shimizu A, Kamijima S, Aoki D. Incidence of fistula occurrence in patients with cervical cancer treated with bevacizumab: data from real-world clinical practice. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(9):1517–1528. <https://doi.org/10.1007/s10147-022-02196-8>.
- Kim N, Choi SH, Chang JS, Kim Y-T, Kim SW, Kim GM, Kim YB. Use of bevacizumab before or after radiotherapy increases the risk of fistula formation in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):59–65. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002031>.
- Chung HC, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.

26. Liang Y, Yu M, Zhou C, Zhu X. Variation of PD-L1 expression in locally advanced cervical cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):67. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-00977-1>.
27. Enwere EK, Kornaga EN, Dean M, Koulis TA, 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. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.221>.
28. Rotman J, Otter LASD, Bleeker MCG, Samuels SS, Heeren AM, Roemer MGM et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol.* 2020;11:596825. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825>.
29. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, De Melo AC, Kim H-S et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):544–555. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187>.
30. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.
31. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol.* 2023;41(36):5505–5511. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00914>.
32. Lorusso D, Colombo N, Monk BJ, Dubot C, Cáceres V, Hasegawa K et al. #67 Pembrolizumab + chemotherapy for first-line treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: bevacizumab subgroup analysis based on protocol-specified final overall survival results of KEYNOTE-826. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(3):1–4. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-ESGO.1>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Летучих Ангелина Николаевна, врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Information about the authors:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Angelina N. Letuchikh, Resident Doctor of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia