

Московский центр
восстановительного
лечения
(Москва, Россия)

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.А. Пардабекова

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER: LITERATURE REVIEW

О.А. Пардабекова

Врач-онколог,
онкологическое отделение
противоопухолевой лекарственной терапии,
Московский центр восстановительного лечения,
121552, Москва, ул. Оршанская, 16, стр. 1.
E-mail: Olesya.pardabekova@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-5610-4595.

О.А. Pardabekova

Oncologist,
Oncological Department of Antitumor Drug Therapy
Moscow Center of Medical Rehabilitation,
121552, Moscow, Orshanskaya str., 16/1.
E-mail: Olesya.pardabekova@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-5610-4595.

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки (РШМ) в мире остается высокой. Эффективность предложенных для лечения рецидивирующего и метастатического РШМ схем химиотерапии недостаточно высока. Одним из новых терапевтических подходов является индукция противоопухолевого иммунитета путем использования ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ). Продолжается поиск прогностических биомаркеров для получения максимального терапевтического эффекта от иммунотерапии с помощью ИКТИ. Эффективность и безопасность данной группы препаратов в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапией либо лучевой терапией оценивается в нескольких клинических исследованиях. Предварительные результаты являются многообещающими, в связи с чем планируется дальнейшая работа по изучению роли ИКТИ в лечении больных распространенным РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета, *pd-1*, *ctla-4*.

The incidence and mortality from cervical cancer (CC) remains high. There are few effective options among chemotherapeutic agents for the treatment of recurrent and metastatic CC. One of the novel therapeutic approaches is to induce anti-cancer immunity by immune checkpoint inhibitors (ICI). The search for prognostic biomarkers to improve the efficacy of immunotherapy is ongoing. The efficacy and safety of ICI, either used as monotherapy or in combination with chemotherapy, radiation therapy, is being evaluated in several clinical studies. Early results are promising, making ICI an important field of research in the development of novel therapies for CC.

Keywords: cervical cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, *pd-1*, *ctla-4*.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает в мире 10 место по заболеваемости среди всех опухолей и 1 место среди онкогинекологических заболеваний: ежегодно регистрируется более чем 560 тысяч новых случаев РШМ, умирают свыше 310 тысяч женщин [1]. В России более 9% пациенток на момент установки диагноза имеют метастатическое заболевание [2]. Прогрессирование развивается не менее чем у 30% пациенток после проведенного лечения по поводу РШМ IV2-IV стадии [3].

Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) метастатического РШМ составляет около 17% [4], что обусловлено ограниченной эффективностью используемых методов лечения. Стандартом первой линии лекарственного лечения на сегодняшний день является платиносодержащая химиотерапия, в т.ч. с добавлением антиангиогенных препаратов. Так, в исследовании GOG 240 [5] пациентки были рандомизированы на 4 группы: паклитаксел + цисплатин, паклитаксел + топотекан, паклитаксел + цисплатин + бевацизумаб, паклитаксел + топотекан + бевацизумаб. Было показано, что добавление бевацизумаба увеличивает частоту объективного ответа (ОО) с 36% до 48%, а медиана ОВ увеличивается с 13 до 17 месяцев. Однако при прогрессировании пациенток после химиотерапии 1-ой линии эффективных вариантов дальнейшей терапии практически нет, что является важной причиной высокого уровня смертности при рецидивирующем/метастатическом РШМ.

Внедрение в клиническую практику иммунотерапии с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) открыло новую эру в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями. Разработка ИКТИ основана на изучении взаимодействия опухоли и противоопухолевого иммунного ответа. Известно, что контрольные точки иммунитета играют ключевую роль в регуляции иммунной системы, предотвращая аутоиммунные реакции. Опухолевые клетки активируют различные пути их подавления, что ограничивает способность иммунной системы формировать эффективный противоопухолевый ответ [6].

В настоящее время иммунотерапия с помощью ИКТИ широко применяется при опухолях различных локализаций. Однако клинические испытания, посвященные иммунотерапии РШМ, до сих пор находятся на относительно ранних стадиях (фаза I/II) [7, 8].

Анти-PD-1 терапия и рак шейки матки

PD-1 — это рецептор иммунной контрольной точки, который ограничивает активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать метаболический путь с участием PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического надзора.

Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное человеческое моноклональное антитело к PD-1 рецептору, которое оказывает двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антиген-представляющих клеток. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет.

В исследовании Ib фазы KEYNOTE-028 включено 475 пациентов, имеющих PD-L1 позитивную распространенную солидную опухоль. Все пациенты получили пембролизумаб в дозировке 10 мг/кг каждые две недели в течение двух лет или до прогрессирования заболевания/непереносимой токсичности. Подгруппа пациенток с распространенным плоскоклеточным PD-L1 позитивным РШМ, прогрессирующим после предшествующей химиотерапии, составила 24 человека. Побочные явления, связанные с терапией, отмечались у 75% пациенток, в т.ч. токсичность 3 ст. отмечена у 21% пациенток. Частота объективного ответа (ОО) — 17% (4 пациентки, у всех частичный ответ). Медиана продолжительности ответа 5,4 месяца. Стабилизация заболевания выявлена у 3 пациенток (13%). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 6 месяцев — 21%, 6-месячная ОВ — 67% [7].

В исследовании II фазы KEYNOTE 158 также включены пациенты с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями, которым проведена терапия пембролизумабом 200 мг 1 раз в 3 недели. Когорта пациенток с метастатическим РШМ составила 98 человек. Эффект оценен у 77 пациенток, получивших ранее по меньшей мере 1 линию химиотерапии. Частота ОО — 14,3%: полный ответ — 2,6%, частичный ответ — 11,7%. Медиана длительности ответа не достигнута. Медиана наблюдения составила 10,2 месяца (от 0,6 до 22,7 месяцев). Стабилизация заболевания зарегистрирована у 18 пациенток, у 15 из которых опухоль PD-L1 позитивна. Не получен ответ на лечение у пациенток, опухоли которых не имели экспрессии PD-L1. Основываясь на этом исследовании, US FDA в июне 2018 года одобрило применение пембролизумаба во второй линии PD-L1-позитивного РШМ [8].

Монотерапия другим анти-PD-1 препаратом ниволумаб проводилась у 19 пациенток с метастатическим РШМ в исследовании Checkmate 358. Частота ОО — 26,3% пациенток, контроль над заболеванием — 68,4%. Медиана ВБП 5,5 месяца. Медиана продолжительности ответа не достигнута [9].

Терапия Anti — CTLA-4

Ипилимумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, представляет собой IgG1-каппа, связывается с цитотоксическим

Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ипилимумаб является ингибитором CTLA-4, блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хелперов, которые, в свою очередь, вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Показано, что блокада CTLA-4 также уменьшает регуляторную функцию Т-клеток, что может приводить к усилению иммунного противоопухолевого ответа. Ипилимумаб может селективно уменьшать количество Т-регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопухолевых Т-хелперов к Т-регуляторам, и способствует гибели опухолевых клеток.

В мультицентровое исследование II фазы было включено 42 пациентки с рецидивирующим/ метастатическим РШМ после прогрессирования на платиносодержащей терапии (29 имели плоскоклеточный вариант опухоли и 13 аденокарциному, 37 из 40 образцов опухоли ВПЧ-позитивны). Проводилась терапия ипилимумабом 10 мг/кг 4 введения с интервалом 21 день, далее 4 поддерживающих введения каждые 12 недель пациенткам, у которых зарегистрирован контроль над заболеванием. Токсичность 3 степени (диарея) наблюдалась у 4 пациенток. Были оценены 34 пациентки: частичный ответ – 1, стабилизация – 10, прогрессирование заболевания – 23. Поддерживающая терапия продолжена у 6 пациенток. Медиана ВВП 2,5 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,1–3,2 месяца), медиана ОВ 8,5 месяцев (95% ДИ 3,6 месяца – не достигнуто).

Ипилимумаб не продемонстрировал преимуществ при его использовании в монотерапии у этой когорты пациентов, однако авторы пришли к выводу, что необходимо изучение комбинированных схем с этим терапевтическим агентом для достижения лучшего контроля над заболеванием [10].

В исследовании I фазы GOG 9929 изучается использование лучевой терапии на фоне радиомодификации цисплатином с иммунотерапией ипилимумабом (4 введения в течение 12 недель) у пациенток IB2-IB или IIB-IVA стадии РШМ. Двенадцатимесячная ОВ и ВВП достигли 90% и 81% соответственно. Максимальная переносимая доза ипилимумаба составила 10 мг/кг. Более того, химиолучевая терапия и последовательное введение ипилимумаба увеличили экспрессию PD-1 [11].

Предикторы ответа

Поиск прогностических биомаркеров для ИКТИ является первостепенной задачей, решение которой необходимо для получения максимального терапевтического ответа. Наличие надежных биомаркеров позволяет в рутинной клинической практике прогнозировать выраженность ответа на лечение и, следовательно, избежать ненужной иммуноопосредованной токсичности у пациенток с минимальной вероятно-

стью ответа на лечение данной группой препаратов. В данный момент изучаются следующие предикторы ответа на иммунотерапию:

1. PD-L1 – это белок, который связываясь со своими лигандами, вызывает торможение активности цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов [12–13]. Экспрессия PD-L1 была обнаружена у 34,4–96% пациенток, страдающих раком шейки матки, тогда как экспрессия PD-L1 в гистологически нормальных тканях шейки матки определялась редко [14]. Кроме того, PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых инфильтрирующих лимфоцитах (ОИЛ), что играет роль в ингибировании противоопухолевого ответа. Показано, что для образцов плоскоклеточного РШМ уровни экспрессии PD-L1 в раковых клетках и ТИЛ составляют 59,1% и 47,2%, соответственно. Таким образом, показано, что PD-L1 и PD-1 широко экспрессируются в опухолевых клетках шейки матки и ее строме, являясь потенциальными терапевтическими мишенями для ингибиторов PD-1/ PD-L1. Экспрессия PD-1/ PD-L1 тесно связана с количеством беременностей в анамнезе. Беременность меняет иммунный статус женщины, в том числе иммунное окружение шейки матки: экспрессия PD-1/ PD-L1 может быть активирована во время беременности. Частые роды и аборт, приводя к сверхэкспрессии PD-L1 и PD-1, являются одним из факторов риска развития рака шейки матки [15].

Показано также, что при РШМ наиболее высокая экспрессия PD-L1 в ОИЛ отмечалась у женщин в возрасте от 35 до 55 лет. Соответственно, гипотетически лучший эффект от лечения может быть достигнут при использовании антител к PD-1/ PD-L1 у женщин 35–55 лет с большим количеством случаев родов и абортов в анамнезе [16].

К сожалению, статус PD-L1 является несовершенным биомаркером для прогнозирования ответа опухоли на блокаду PD-1, поскольку его экспрессия в опухолях неоднородна и может изменяться во времени и в зависимости от метода оценки экспрессии PD-L1 [17]. Экспрессия PD-L1 менее распространена при аденокарциноме шейки матки по сравнению с плоскоклеточным РШМ (14% против 54%) [18].

2. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, которая встречается у 75% сексуально активных женщин [19]. РШМ ассоциирован с инфицированием вирусом папилломы человека, поскольку экспрессия вирусных онкопротеинов E6 и E7 нарушает механизмы репарации клеток: блокируются такие белки-супрессоры опухолевого роста, как p53 или белок ретинобластомы [20]. Исследование II фазы изучало эффективность дурвалумаба у пациенток с рецидивирующим/ метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГиШ) (n=112). Было показано, что HPV-позитивные пациенты имели более высокий уровень ответа и лучшую выживаемость, чем

HPV-негативные пациенты [21]. Тем не менее, для РШМ связь статуса ВПЧ и эффективности ингибиторов PD-1/ PD-L1 еще не определена из-за нехватки данных. Однако обнаружено, что экспрессия PD-L1 значительно выше в ВПЧ-инфицированных тканях шейки матки, включая цервикальную интраэпителиальную неоплазию и инвазивный плоскоклеточный рак, по сравнению с нормальной тканью шейки матки [22].

3. Мутационная нагрузка опухоли.

Накопление соматических мутаций приводит к возникновению рака. На поверхности опухолевых клеток экспрессируются неоантигены [23]. Неоантигены вызывают иммунный ответ против опухоли путем активации цитотоксических CD 8+ Т-лимфоцитов, что в итоге может приводить к лизису опухолевой клетки [24].

Мутационная нагрузка опухоли (tumor mutation burden (ТМВ) или tumor mutation load (ТМЛ)) – это количество мутаций, содержащихся в 1 мегабазе кодирующего генома опухолевых клеток. ТМВ анализируется с помощью полноэкзомного или полногеномного секвенирования биопсийного или парафинизированного материала, полученного от пациентов. Различают низкую (1–5 мутаций/ Mb), среднюю (6–19 мутаций/ Mb) и высокую (≥ 20 мутаций/ Mb) опухолевую мутационную нагрузку относительно средних значений геномной мутационной нагрузки, определённой для широкого спектра опухолей.

Наиболее выраженный ответ на терапию PD-1/ PD-L1 ингибиторами наблюдается при меланоме и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), то есть заболеваниях, для которых характерна высокая мутационная нагрузка. РШМ занимает шестое место после меланомы, рака легких, мочевого пузыря, пищевода и толстой кишки по количеству соматических мутаций [25].

При исследовании 102 пациентов (исключались пациенты с меланомой и НМРЛ), получающих терапию ингибиторами PD-1/ PD-L1, было показано, что высокая мутационная нагрузка опухоли коррелирует с лучшими результатами иммунотерапии по сравне-

нию с низкой или средней (полный ответ/ частичный ответ = 46% против 14%; $p=0,0025$) (ВВП=10 против 2,2 месяца; $P=0,0005$) [26].

Лучевая терапия и иммунотерапия

Абскопальный эффект – редкое, но интересное клиническое явление, при котором происходит регресс отдаленных метастатических очагов при локальном лучевом воздействии [27]. Лучевая терапия (ЛТ), цитотоксический эффект которой обусловлен индукцией повреждений ДНК, обладает способностью вызывать системный противоопухолевый ответ. В результате облучения опухолевые клетки высвобождают большое количество неоантигенов и провоспалительных медиаторов. За последние годы в ряде исследований показано, что комбинация местного облучения с иммунотерапией оказывает синергическое действие в отношении индукции противоопухолевого иммунитета, усиливая абскопальный эффект [28].

Таким образом, предположительно оптимальные результаты иммунотерапии могут быть получены при комплексном подходе к лечению, включающем двойной механизм действия – блокирование контрольных точек иммунного ответа и ЛТ для преодоления механизмов резистентности. Имеются данные, что ЛТ увеличивает экспрессию PD-L1, тем самым создавая мишень для ингибиторов PD-1/ PD-L1 в качестве стратегии комбинированного лечения с ЛТ [29, 30, 31].

Заключение

Иммунотерапия с помощью ИКТИ представляет собой новую парадигму в лечении солидных опухолей. В России в настоящий момент одобрено применение пембролизумаба для лечения пациенток при PD-L1-позитивном рецидивирующем/ метастатическом РШМ. Необходимо получение результатов исследований 3-ей фазы, изучение комбинированного использования иммуноонкологических препаратов совместно с цитостатическими агентами или лучевой терапией, а также выявление предикторов ответа на лечение ИКТИ для персонализации терапии.

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68. – P. 394–424.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 239 страниц.
3. Waggoner S.E. Cervical cancer // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2217–2225.
4. National Cancer Institute: Cancer stat facts: Cervix uteri cancer. – [Электронный источник]. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
5. Minion L.E., Tewari K.S. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition // Gynecol Oncol. – 2018. – Vol. 148, No. 3. – P. 609–621.
6. Finn O.J. Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23. – P. 6–9.

7. Frenel J.S., Le Tourneau C., O'Neil B., Ott P.A., Piba-Paul S.A., Gomez-Roca C., J van Brummelen E.M., Rugo H.S., Thomas S., Saraf S., Rangwala R., Varga A. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, No. 36. – P. 4035–4041.

8. Chung H.C., Ros W., Delord J.P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R., Italiano A., Shapira-Frommer R., Manzuk L., Piba-Paul S.A., Xu L., Zeigenfuss S., Pruitt S.K., Leary A. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, No. 17. – P. 1470–1478.

9. Hollebecque A., Meyer T., Moore K.N., Machiels J.P.H., De Greve J., López-Picazo J.M., Oaknin A., Kerger J., Boni V., Evans T., Kristeleit R., Rao S., Soumaoro I., Cao Z.A., Topalian S. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (Check Mate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35 (15 suppl). – P. 5504–5504.

10. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4. – P. e173776.

11. Mayadev J., Brady W.E., Lin Y.G. A phase I study of sequential ipilimumab in the definitive treatment of node positive cervical cancer: GOG 9929 [abstract] // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35 (Suppl). – Abstract 5526.

12. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanzet M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kobrt H.E.K., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatrik A., Koeppe H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients // *Nature.* – 2014. – Vol. 515, No. 7528. – P. 563–567.

13. Tumeq P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J.M., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // *Nature.* – 2014. – Vol. 515, No. 7528. – P. 568–571.

14. Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koulis T.A., Phan T., Kalantarian M., Köbel M., Ghatage P., Magliocco A.M., Lees-Miller S.P., Doll C.M. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer // *Mod Pathol.* – 2017. – Vol. 30, No. 4. – P. 577–586.

15. Feng Y.C., Ji W.L., Yue N., Huang Y.C., Ma X.M. The relationship between the PD-1/ PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance // *Cancer Manag Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 105–113.

16. Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1 // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, No. 12. – P. e527.

17. Kerr K.M., Tsao M.S., Nicholson A.G., Yatabe Y., Wistuba I.I., Hirsch F.R., IASLC Pathology Committee. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art? // *J Thorac Oncol.* – 2015. – Vol. 10, No. 7. – P. 985–989.

18. Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C., Gaarenstroom K.N., Van der Velden J., Kenter G.G., de Gruijl T.D., Jordanova E.S. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix // *Mod Pathol.* – 2016. – Vol. 29, No. 7. – P. 753–763.

19. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J., Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *Pathol.* – 1999. – Vol. 189, No. 1. – P. 12–19.

20. Eun-Kyoung Y., Jong-Sup P. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis // *Cancer Res Treat.* – 2005. – Vol. 37, No. 6. – P. 319–324.

21. Zandberg D.P., Algazi A.P., Jimeno A., Good J.S., Fayette J., Bouganim N., Ready N.E., Clement P.M., Even C., Jang R.W., Wong S., Keilholz U., Gilbert J., Fenton M., Braña I., Henry S., Remenar E., Papai Z., Siu L.L., Jarkowski A., Armstrong J.M., Asubonteng K., Fan J., Melillo G., Mesia R. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy // *Eur J Cancer.* – 2019. – Vol. 107. – P. 142–152.

22. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers // *Mod Pathol.* – 2015. – Vol. 28, No. 12. – P. 1594–1602.

23. Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3413–3421.

24. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13, No. 4. – P. 227–242.

25. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati, S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Børresen-Dale A-L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjörd J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Illicic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jäger N., Jones D.T.W., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S.R., López-Otin C., Martin S., Munsbi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N.J., Valdés-Mas R., Van Buuren M.M., Van't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MML-Seq Consortium; ICGC Ped Brain; Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature.* – 2013. – Vol. 500, No. 7463. – P. 415–421.

26. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., Stephens P.J., Daniels G.A., Kurzrock R. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers // *Mol Cancer Ther.* – 2017. – Vol. 16, No. 11. – P. 2598–2608.
27. Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? // *Br. J. Radiol.* – 1953. – Vol. 26, No. 305. – P. 234–241.
28. Bockel S., Antoni D., Deutsch É., Mornex F. Immunotherapy and radiotherapy // *Cancer Radiother.* – 2017. – Vol. 21, No. 3. – P. 244–255.
29. Ngwa W., Irabor O.C., Schoenfeld J.D., Hesser J., Demaria S., Formenti S.C. Using immunotherapy to boost the abscopal effect // *Nat. Rev. Cancer.* – 2018. – Vol. 18, No. 5. – P. 313–322.
30. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G., McKenna C., Jones S., Cheadle E.J., Stratford I.J., Poon E., Morrow M., Stewart R., Jones H., Wilkinson R.W., Honeychurch J., Illidge T.M. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, No. 19. – P. 5458–5468.
31. Deng L., Liang H., Burnette B., Beckett M., Darga T., Weichselbaum R.R., Fu Y.-X. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, No. 2. – P. 687–695.

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018 Nov; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow, Herzen Institute, NMRC Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2019; 236. (In Russ)
3. Waggoner S.E. Cervical cancer. *Lancet.* 2003; 361: 2217-2225. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13778-6.
4. National Cancer Institute: Cancer stat facts: Cervix uteri cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
5. Minion L.E., Tewari K.S. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol.* 2018 Mar; 148(3): 609-621. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.009.
6. Finn O.J. Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann. Oncol.* 2012 Sep; 23: 6-9. doi: 10.1093/annonc/mds256.
7. Frenel J.S., Le Tourneau C., O'Neil B., Ott P.A., Piba-Paul S.A., Gomez-Roca C.J., Van Brummelen E.M., Rugo H.S., Thomas S., Saraf S., Rangwala R., Varga A. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 20; 35(36): 4035-4041. doi: 10.1200/JCO.2017.74.5471.
8. Chung H.C., Ros W., Delord J.P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R., Italiano A., Shapira-Frommer R., Manzuk L., Piba-Paul S.A., Xu L., Zeigenfuss S., Pruitt S.K., Leary A. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 10; 37(17): 1470-1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265.
9. Hollebecque A., Meyer T., Moore K.N., Machiels J.P.H., De Greve J., López-Picazo J.M., Oaknin A., Kerger J., Boni V., Evans T., Kristeleit R., Rao S., Soumaoro I., Cao Z.A., Topalian S. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (Check Mate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *J Clin Oncol.* 2017 May 20; 35(15_suppl): 5504-5504. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5504.
10. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018 Jul 12; 4(7): e173776. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3776.
11. Mayadev J., Brady W.E., Lin Y.G. A phase I study of sequential ipilimumab in the definitive treatment of node positive cervical cancer: GOG 9929 [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017; 35(Suppl): Abstract 5526. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5526.
12. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E.K., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatri A., Koeppen H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014 Nov 27; 515(7528): 563-7. doi: 10.1038/nature14011.
13. Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J.M., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014 Nov 27; 515(7528): 568-71. doi: 10.1038/nature13954.
14. Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koulis T.A., Phan T., Kalantarian M., Köbel M., Ghatage P., Magliocco A.M., Lees-Miller S.P., Doll C.M. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol.* 2017 Apr; 30(4): 577-586. doi: 10.1038/modpathol.2016.221.
15. Feng Y.C., Ji W.L., Yue N., Huang Y.C., Ma X.M. The relationship between the PD-1/ PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res.* 2018 Jan 18; 10: 105-113. doi: 10.2147/CMAR.S152232.

16. Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1. *Lancet Oncol.* 2016 Dec; 17(12): e527. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30590-3.
17. Kerr K.M., Tsao M.S., Nicholson A.G., Yatabe Y., Wistuba I.I., Hirsch F.R., IASLC Pathology Committee. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art? *J Thorac Oncol.* 2015 Jul; 10(7): 985-9. doi: 10.1097/JTO.0000000000000526.
18. Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C., Gaarenstroom K.N., Van der Velden J., Kenter G.G., de Gruijl T.D., Jordanova E.S. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol.* 2016 Jul; 29(7): 753-63. doi: 10.1038/modpathol.2016.64.
19. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J., Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep; 189(1): 12-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
20. Eun-Kyoung Y., Jong-Sup P. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Res Treat.* 2005 Dec; 37(6): 319-324. doi: 10.4143/crt.2005.37.6.319.
21. Zandberg D.P., Algazi A.P., Jimeno A., Good J.S., Fayette J., Bouganim N., Ready N.E., Clement P.M., Even C., Jang R.W., Wong S., Keilholz U., Gilbert J., Fenton M., Braña I., Henry S., Remenar E., Papai Z., Siu L.L., Jarkowski A., Armstrong J.M., Asubonteng K., Fan J., Melillo G., Mesia R. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019 Jan; 107: 142-152. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.015.
22. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol.* 2015 Dec; 28(12): 1594-602. doi: 10.1038/modpathol.2015.108.
23. Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest.* 2015 Sep; 125(9): 3413-21. doi: 10.1172/JCI80008.
24. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013 Apr; 13(4): 227-42. doi: 10.1038/nri3405.
25. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati, S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Borresen-Dale A-L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjord J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Ilicic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jäger N., Jones D.T.W., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakbani S.R., López-Otin C., Martin S., Munshi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papadomanou E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N.J., Valdés-Mas R., Van Buuren M.M., Van't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MML-Seq Consortium; ICGC Ped Brain; Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013 Aug 22; 500(7463): 415-21. doi: 10.1038/nature12477.
26. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., Stephens P.J., Daniels G.A., Kurzrock R. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017 Nov; 16(11): 2598-2608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
27. Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953 May; 26(305): 234-41. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
28. Bockel S., Antoni D., Deutsch É., Mornex F. Immunotherapy and radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2017 May; 21(3): 244-255. doi: 10.1016/j.canrad.2016.12.005.
29. Ngwa W., Irabor O.C., Schoenfeld J.D., Hesser J., Demaria S., Formenti S.C. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer.* 2018 May; 18(5): 313-322. doi: 10.1038/nrc.2018.6.
30. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G., McKenna C., Jones S., Cheadle E.J., Stratford I.J., Poon E., Morrow M., Stewart R., Jones H., Wilkinson R.W., Honeychurch J., Illidge T.M. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014 Oct 1; 74(19): 5458-68. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
31. Deng L., Liang H., Burnette B., Beckett M., Darga T., Weichselbaum R.R., Fu Y.-X. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014 Feb; 124(2): 687-95. doi: 10.1172/JCI67313.