



# Иммунотерапия больных раком шейки матки

С.В. Хохлова, д.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Викторовна Хохлова, SVKhokhlova@mail.ru

Для цитирования: Хохлова С.В. Иммуноterapia больных раком шейки матки // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-20-26

*В статье проанализированы результаты ряда исследований, посвященных оценке иммунотерапевтических методов у больных раком шейки матки. Показана эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, рекомбинантной вакцины *Listeria monocytogenes* и адаптивной Т-клеточной терапии.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, рекомбинантная вакцина *Listeria monocytogenes*, адаптивная Т-клеточная терапия

**Р**ак шейки матки – одна из самых распространенных онкогинекологических опухолей у женщин. Ежегодно в мире регистрируется более чем 569 847 новых случаев рака шейки матки, умирают свыше 311 365 женщин [1].

Около 70% случаев рака шейки матки регистрируется в развивающихся странах в местнораспространенной или метастатической форме, что вносит весомый вклад в высокую смертность от данной патологии. Пятилетняя выживаемость при локальных формах рака шейки матки, требующих либо хирургического лечения, либо химиолучевой терапии, достигает 75–85% [2–4].

К сожалению, пятилетняя выживаемость при метастатическом и рецидивирующем раке шейки

матки не превышает 15%. Стандартным подходом к лечению больных с такими формами рака является платиносодержащая химиотерапия. Ее эффективность составляет около 20–26%, продолжительность жизни – 12–13 месяцев [2–9].

В исследовании GOG 240 2014 г. бевацизумаб, добавленный к химиотерапии первой линии при рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки, продемонстрировал эффективность в 36–48% случаев. На фоне применения препарата выживаемость увеличилась до 17 месяцев [10]. В то же время результаты второй линии химиотерапии остаются неудовлетворительными. Иммуноонкология возникла как потенциальная новая стратегия для улучшения результатов ле-

чения пациентов со злокачественными новообразованиями. Стратегии, включающие в себя адаптивную Т-клеточную терапию и ингибирование иммунных контрольных точек, продемонстрировали многообещающие результаты у больных, резистентных к ранее проведенной терапии [11, 12].

Рак шейки матки – прямое следствие инфекции, вызванной специфическим онкогенным вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го подтипов [13–15]. Большинство женщин излечиваются, но длительное персистенция вируса приводит к синтезу онкопротеинов E6 и E7, инактивирующих p53 и pRB [16]. Эти онкопротеины изменяют клеточный цикл и провоцируют возникновение и рост опухоли [16]. Т-клетки играют центральную роль в контроле вирусных инфекций и предотвращении вирус-ассоциированных опухолей. Возникновение иммунного ответа на опухолевые и вирусные антигены зависит от их антигенпрезентации дендритными клетками и образования антигенспецифических Т-клеток. Эти шаги регулируются комплексом активирующих и ингибирующих сигналов (рисунок) [17]. Т-клетки распознают инфицированные клетки и классически

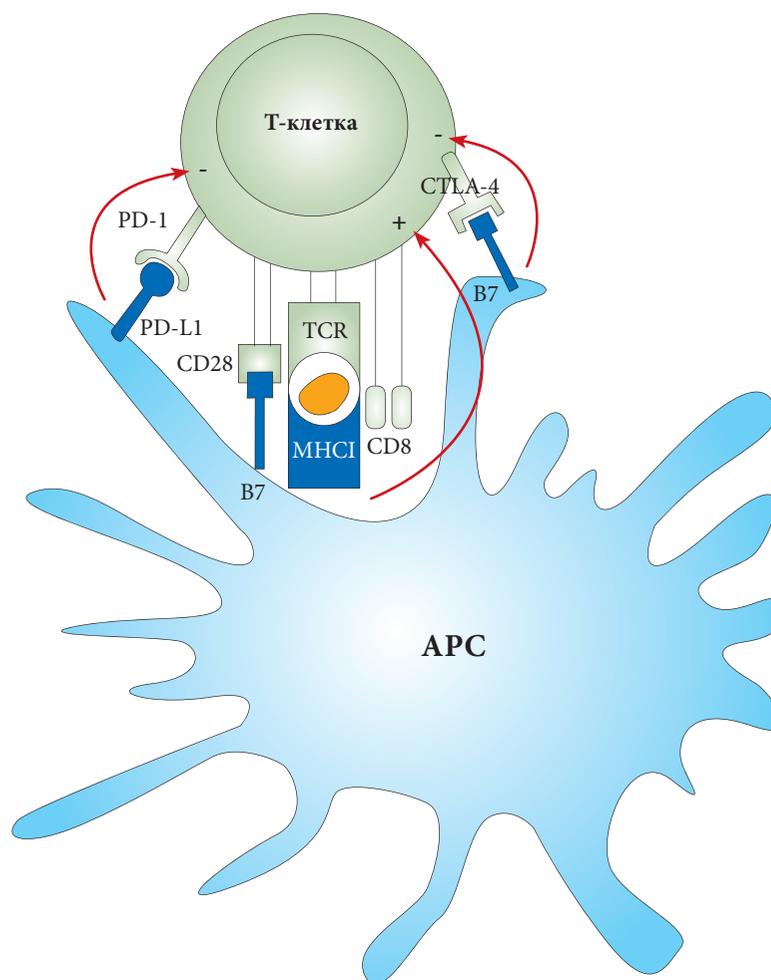
активируются через три четко определенных сигнала:

- 1) взаимодействие рецепторов Т-клеток и пептидных эпитопов опухолево-ассоциированных антигенов, связанных с большим комплексом гистосовместимости антигенпрезентирующих клеток (APCs; дендритные клетки, макрофаги, клетки Лангерганса, В-клетки);
- 2) костимуляция за счет взаимодействия между лигандами на APC и их родственных рецепторов на Т-клетках;
- 3) воспалительные цитокиновые сигналы [18].

Участие Т-клеток в ВПЧ-инфекции подтверждено результатами ряда исследований, показавшими регресс ВПЧ-индуцированных папиллом и увеличение частоты связанных с ВПЧ злокачественных новообразований при иммунодепрессии и иммунодефицитных состояниях [19, 20]. Развитие инвазивного рака при ВПЧ-инфекции зависит от приобретения иммунодепрессивных состояний (или иммунного истощения) в микроокружении опухоли, которые стимулируют уклонение опухоли от иммунного ответа.

### Механизмы иммунного ингибирования

CTLA-4 – рецептор, который экспрессируется активированными Т-лимфоцитами и противодействует костимуляторному пути, вызванному CD28 (рисунок) [21]. Хотя CTLA-4 и CD28 разделяют один и тот же лиганд (CD80/CD86), CTLA-4 имеет значительно большую аффинность связывания и предпочтительно связывается с CD80/CD86, что приводит к инактивации иммунного ответа [22]. Блокирование этого механизма доказало свою терапевтическую эффективность при нескольких злокачественных новообразованиях [23]. Блокада CTLA-4 может оказывать противоопухолевое действие через усиленную Т-клеточно-опосредованную цитотоксичность и усиленную пролиферацию Т-клеток и прямое ингибирующее действие



Системная активация иммунного ответа

на иммуносупрессор FOXP3 регуляторных Т-клеток (Tregs) [24]. PD-1 (D279), ключевой компонент иммунной регуляторной системы, экспрессируется на активированных Т-клетках и относится к семейству CD28 Т-клеточных костимуляторных рецепторов. В случае когда PD-1 связан со своими лигандами, PD-L1 и PD-L2, которые могут быть экспрессированы на опухолевых клетках, разных APCs и лимфоцитах в микроокружении опухоли, активация Т-клеток ингибируется. Хотя путь CTLA-4 – CD80/86 (B7) имеет решающее значение для инициации иммунной реакции и регулирует раннюю активацию первичных Т-клеток и Т-клеток памяти, путь PD-1/PD-L1 представляется доминирующим в эф-

фекторной фазе иммунного ответа (рисунок) [25–27].

Установлено, что PD-L1 гиперэкспрессируется в 20–50% случаев злокачественных новообразований и может быть использован в качестве потенциальной терапевтической мишени [28]. PD-L1 можно обнаружить как на опухолевых, так и на опухоль-инфильтрирующих иммунных клетках. Уровень экспрессии коррелирует с плохим клиническим ответом [29–33]. Ингибиторы PD-L1 способны восстанавливать функцию Т-клеток, блокируя взаимодействие PD-L1 с PD-1 и CD80 на поверхности Т-клеток. Кроме того, анти-PD-L1 поддерживает взаимодействие PD-1/PD-L2. Это может быть важно для поддержания иммунного гомеостаза и потенци-



ально профилировать развитие аутоиммунного ответа [34]. В клиническом исследовании с участием 115 больных раком шейки матки экспрессия PD-L1 и PD-L2 отмечалась в 19 и 29% опухолей соответственно. Кроме того, PD-1 экспрессировался в более чем 50% опухоль-инфильтрирующих CD8+ Т-клеток и CD4+ FOXP3+ Т-клеток независимо от экспрессии опухолью PD-L1/L2.

Экспрессия PD-L1 не коррелировала с общей выживаемостью. Тем не менее анализ подгруппы выявил улучшение выживаемости у пациенток с преобладанием инфильтрирующих регуляторных Т-клеток, когда опухоль была PD-L1-позитивной ( $p=0,033$ ) [35]. Напротив, в исследовании Лейденского университета безрецидивная выживаемость ( $p=0,022$ ) и специфическая выживаемость без прогрессирования ( $p=0,046$ ) у пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки и экспрессией PD-L1 были значительно ниже, чем у больных с экспрессией PD-L1 в маргинальной зоне, то есть в зоне соприкосновения опухолевой ткани и стромы [36]. PD-L1-позитивные иммунные клетки находились в основном в окружении метастазов в лимфатических узлах [36, 37].

### Лучевая терапия, иммунная система и абскопальный эффект

Традиционно считается, что ионизирующее излучение действует как иммунодепрессант и оказывает цитотоксическое антитуморное действие на опухолевые клетки через повреждение ДНК [38, 39]. Однако R.H. Mole [40] в 1950-х гг. описал иммуномодулирующее воздействие радиации через абскопальный эффект. Данные современной литературы показывают, что излучение вызывает иммуномодулирующее действие, изменяя микроокружение опухоли и активируя воспалительный каскад. В ряде исследований продемонстрирован абскопальный эффект лучевой терапии (ЛТ) при ее добавлении к иммунотерапии.

Вероятно, ЛТ индуцирует высвобождение неоантигенов, стимулирующих противоопухолевый иммунный ответ [41]. Лучевая терапия увеличивает плотность TIL (тумор-инфильтрирующих лимфоцитов), индуцируя хемокины, цитокины, изменяет в сосудистой сети опухоли молекулы адгезии, которые облегчают возвращение Т-клеток и инфильтрацию опухоли [41–43].

Лучевая терапия также влияет на миграцию дендритных клеток и перекрестную презентацию опухолевых антигенов, что приводит к активации и пролиферации Т-клеток [43–46]. Высвобождение антигена усиливается за счет активации дендритных клеток через высвобождение белков теплового шока и ускоренного созревания дендритных клеток, миграции и фагоцитоза через передачу кальцетрикулинового сигнала [39, 47]. Эффектор-ные Т-клетки соединяются с хемокинами, такими как CXCL-16, которые способны через ангиогенные агенты нормализовать сосудистую сеть опухоли, увеличить инфильтрацию лимфоцитов, ограничить гипоксию, улучшить созревание дендритных клеток, уменьшить количество регуляторных Т-клеток и временно увеличить перфузию, что может привести к оптимальному микроокружению опухоли для максимальной эффективности ЛТ. Более того, синергетический эффект ЛТ и иммунотерапии против опухолевых клеток проявляется как локально, так и системно [48, 49].

Оптимальные результаты иммунотерапии могут быть получены при мультимодальном подходе к лечению, включающем двойной механизм действия – блокирование контрольных точек иммунного ответа и ЛТ для преодоления механизмов резистентности. По некоторым данным, ЛТ увеличивает экспрессию PD-L1, тем самым создавая мишень для ингибиторов PD-1/PD-L1 в качестве стратегии комбинированного лечения с ЛТ [41, 50, 51]. ЛТ в со-

четании с ингибиторами CTLA-4 продемонстрировала эффективность после прогрессирования на одних ингибиторах CTLA-4.

### Клинические исследования иммунотерапии

#### Анти-CTLA-4-препараты

Ипилимумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1k, специфичное для CTLA-4 на поверхности активированных Т-клеток и Tregs. Ипилимумаб изучали в I и II фазах у пациенток с рецидивами рака шейки матки. I фаза (шесть пациенток) предусматривала использование препарата в дозе 3 мг/кг в течение четырех циклов каждый 21-й день. После этого 32 пациентки получали ипилимумаб 10 мг/кг каждый 21-й день, четыре цикла, затем четыре цикла поддерживающей терапии каждые 12 недель. Первичной конечной точкой оценки эффективности служил объективный ответ [56]. Токсичность была контролируемой: диарея 3-й степени и выше зарегистрирована в четырех случаях, колит – в одном. Других видов токсичности не зафиксировано [56]. У одной из 34 пациенток отмечался частичный ответ, у десяти – стабилизация заболевания, у 23 – прогрессирование заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,5 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,1–3,2 месяца), медиана общей выживаемости – 8,5 месяца (95% ДИ 3,6 месяца – не достигнуто) [52]. Видимо, активностью монотерапии ипилимумабом ограничена. В целях увеличения эффективности в настоящее время проводится ряд исследований комбинации ипилимумаба и других агентов. Проводится I фаза исследования GOG 9929 по оценке безопасности и переносимости химиолучевой терапии и ипилимумаба у пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, позитивными лимфоузлами. Сначала больные получают стандартную химиолучевую терапию, затем четыре последовательных цикла



ипилимумаба каждые три недели. Первичными конечными точками оценки эффективности являются безопасность, переносимость и определение максимально переносимой дозы ипилимумаба после ЛТ расширенным полем. Вторичными конечными точками служат выживаемость без прогрессирования, выявление причин отмены препарата и исследования, включающие экспрессию PD-1 и оценку количества и характеристик Т-клеток, специфичных для ВПЧ-подтипа.

На конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) в 2017 г. были представлены результаты исследования, в котором максимальная переносимая доза составила 10 мг/кг, токсичность была управляемой у 10% пациенток (2/19) и не потребовала назначения сопутствующей терапии [53]. Двенадцатимесячная общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования достигли 90 и 81% соответственно. Кроме того, химиолучевая терапия и последовательное введение ипилимумаба увеличили экспрессию PD-1.

#### Анти-PD-1- и анти-PD-L1-терапия

Ингибиторы PD-1 продемонстрировали противоопухолевую активность и в настоящее время находятся в стадии клинических исследований при многих злокачественных заболеваниях [54].

В июне 2018 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) разрешило к использованию пембролизумаб при раке шейки матки с экспрессией PD-L1 на основании результатов исследования KEYNOTE-158, в котором пембролизумаб назначали пациенткам с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки [11], и исследованием KEYNOTE-028, в котором оценивали эффективность пембролизумаба у пациенток с прогрессирующими солидными

ми опухолями и PD-L1-позитивным статусом (включая больных раком шейки матки) [55].

В KEYNOTE-158 участвовало 98 пациенток со статусом ECOG 0 или 1, которые получали пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые три недели до 24 месяцев, или прогрессирования заболевания, или непереносимой токсичности, или смерти. PD-L1 – позитивный статус, определяемый как экспрессия PD-L1  $\geq$  1%, отмечался у 83% пациенток. Токсичность была приемлемой, нежелательные явления 3–4-й степени имели место у 11% пациенток [11]. При медиане наблюдения 10,3 месяца объективный ответ наблюдался в 13% случаев, у трех пациенток зафиксирован полный ответ, у десяти – частичная регрессия опухоли, у 17 – стабилизация заболевания с контролем роста опухоли 31%. Почти у 70% пациенток (девять из 13) с объективным ответом продолжительность ответа превысила девять месяцев [11]. Ответы отмечались только у пациенток с позитивным PD-L1-статусом. Экспрессию PD-L1 определяли иммуногистохимическим методом, утвержденным в качестве диагностического метода. Несмотря на невысокую частоту достижения объективного ответа на лечение, продолжительность ответа в группе пациенток с многократно проведенным предварительным лечением весьма обнадеживающая.

В исследовании KEYNOTE-028 в когорте больных раком шейки матки (24 пациентки с распространенными стадиями и PD-L1-положительным статусом (экспрессия  $\geq$  1%)) получали пембролизумаб 10 мг/кг внутривенно каждые две недели до 24 месяцев [55]. Ответ оценивали каждые два месяца в течение шести месяцев и каждые три месяца по истечении указанного периода. Объективный ответ был первичной конечной точкой оценки эффективности лечения. При отсечении данных на медиане наблюдения 11 месяцев объектив-

ный ответ составил 17% в этой сильно предлеченной группе больных, частичный ответ зарегистрирован у четырех (17%) пациенток, стабилизация заболевания – у трех (13%). У пяти (21%) больных отмечались нежелательные явления 3-й степени, но ни у одной пациентки не зафиксирована токсичность 4–5-й степени. Таким образом, пембролизумаб продемонстрировал многообещающие клинические результаты с приемлемым профилем токсичности у пациенток с общим плохим прогнозом и ограниченными терапевтическими возможностями.

В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на дальнейшее улучшение полученных результатов, комбинации анти-PD-1 и традиционных системных цитостатиков и ЛТ. Результаты исследования CheckMate 358 I/II фазы изучения ниволумаба при раке шейки матки были представлены на ASCO-2017 [56]. Пациентки с рецидивом или метастатическим раком шейки матки с более чем двумя предшествующими линиями терапии получали ниволумаб 240 мг внутривенно каждые две недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [56]. Среди 19 больных раком шейки матки общий ответ достигнут в 26,3% случаев независимо от экспрессии PD-L1 с уровнем контроля заболевания 68% [56].

#### Комбинации анти-PD-1- и анти-PD-L1-препаратов с разными таргетными и химиотерапевтическими препаратами

С учетом ограниченной активности ингибиторов PD-1 или PD-L1 при раке шейки матки в монорежиме проводится ряд исследований различных комбинаций как в первой линии терапии, так и в более поздних линиях.

Одно из исследований II фазы посвящено изучению атезолизумаба в сочетании с бевализумабом у пациенток с рецидивирующей

Онкология



щим или метастатическим раком шейки матки с первичной конечной точкой оценки эффективности лечения в виде объективного ответа. Еще одно рандомизированное исследование II фазы посвящено сравнительной оценке эффективности монотерапии доксорубицином и монотерапии атезолизумабом и комбинации доксорубицина и атезолизумаба при рецидиве рака шейки матки. В настоящее время проводится исследование III фазы GOG 3016, анти-PD-1 (REGN2810). В нем участвуют пациентки с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки. Исследователи сравнивают общую выживаемость между группами. Кроме того, в ряде исследований изучают ингибиторы PD-1 и ингибиторы PD-L1 в качестве терапии первой линии при раке шейки матки. I фаза исследования PARAYA предполагает одновременное применение пембролизумаба, ЛТ и цисплатина у больных раком шейки матки со стадиями IB–IVA.

#### Рекомбинантная вакцина *Listeria monocytogenes*

*Listeria monocytogenes* является бета-гемолитической, грамположительной, факультативной внутриклеточной бактерией, используемой для изучения клеточного иммунитета [57]. *Listeria* поражает антигенпрезентирующие клетки, вследствие чего происходит их репликация в цито-

плазме хозяина через деградацию фагосомной мембраны. P. Basu и соавт. недавно опубликовали результаты II фазы исследования ADXS11-001 ± цисплатин у 109 больных раком шейки матки, которые ранее получили химиотерапию, ЛТ или химиолучевую терапию. Пациентки были рандомизированы на группы – три или четыре дозы ADXS11-001 и химиотерапии цисплатином (40 мг/м<sup>2</sup>). Медианы общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и объективный ответ в группах были сопоставимы. Тем не менее 12- и 18-месячные показатели общей выживаемости составили 30,9 против 38,9 и 23,6 против 25,9% соответственно. Токсичность от легкой до умеренной степени не была связана с проводимым лечением [58].

В аналогичном исследовании II фазы GOG 0265 50 пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки получали три дозы ADXS11-001 с 12-месячной общей выживаемостью 38% [59]. Хотя активность ADXS11-001 как отдельного агента невысока, комбинации с другими препаратами, в том числе с химиотерапией или ЛТ, могут быть оправданны.

#### Адаптивная Т-клеточная терапия при раке шейки матки

В исследовании S. Stevanović и соавт. [12] участвовали пациентки с метастазами ВПЧ-поло-

жительного рака шейки матки, ранее получавшие химиотерапию на основе платины или химиолучевую терапию. Больным назначали однократную инфузию опухоль-инфильтрирующих Т-клеток, направленных на ВПЧ Е6 и Е7. Из девяти пациенток у трех зафиксирован ответ (один частичный, два полных). Продолжительность полного ответа составила не менее 15 и 22 месяцев.

#### Выводы

Иммунотерапия является перспективным направлением в лечении больных раком шейки матки. У большинства больных заболевание вызвано ВПЧ-инфекцией высокого риска, кодирующей два определенных опухоль-специфических вирусных антигена Е6 и Е7, которые экспрессируются в каждой раковой клетке. Иммунотерапевтические варианты лечения, в том числе ингибиторы иммунных контрольных точек, рекомбинантная вакцина *Listeria monocytogenes* и адаптивная Т-клеточная терапия, демонстрируют многообещающие результаты. Дальнейшие исследования позволят расширить понимание роли иммунной системы в прогрессировании рака шейки матки, определить оптимальные сроки иммунотерапии и, возможно, выявить новые иммуномодулирующие мишени для реализации иммунного ответа. ☺

#### Литература

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
2. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 15. P. 1154–1161.
3. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 15. P. 1137–1143.
4. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 15. P. 1144–1153.
5. Hreshchyshyn M.M., Aron B.S., Boronow R.C. et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1979. Vol. 5. № 3. P. 317–322.
6. Stehman F.B., Ali S., Keys H.M. et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage IB cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 197. № 5. P. 503.e1–6.
7. Vale C.L., Tierney J.F., Davidson S.E. et al. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2010. Vol. 22. № 7. P. 590–601.



8. *Varia M.A., Bundy B.N., Deppe G. et al.* Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42. № 5. P. 1015–1023.
9. *Randall L.M., Monk B.J., Darcy K.M. et al.* Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 112. № 3. P. 583–589.
10. *Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. et al.* Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 8. P. 734–743.
11. *Chung H.C., Schellens J.H., Delord J.P. et al.* Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. Suppl. Abstr. 5522.
12. *Stevanović S., Draper L.M., Langhan M.M. et al.* Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 14. P. 1543–1550.
13. *Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al.* Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 88. № 1. P. 63–73.
14. *Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S. et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 6. P. 518–527.
15. *Cogliano V., Baan R., Straif K. et al.* Carcinogenicity of human papillomaviruses // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. № 4. P. 204.
16. *Münger K., Howley P.M.* Human papillomavirus immortalization and transformation functions // *Virus Res.* 2002. Vol. 89. № 2. P. 213–228.
17. *Sanclément G., Gill D.K.* Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2002. Vol. 16. № 3. P. 231–240.
18. *Eskander R.N., Tewari K.S.* Immunotherapy: an evolving paradigm in the treatment of advanced cervical cancer // *Clin. Ther.* 2015. Vol. 37. № 1. P. 20–38.
19. *Carson S.* Human papillomavirus infection update: impact on women's health // *Nurse Pract.* 1997. Vol. 22. № 4. P. 24–25, 28–30, 35–37.
20. *Mueller N.* Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999. Vol. 21. Suppl. 1. P. S5–10.
21. *Su T.H., Chang T.Y., Lee Y.J. et al.* CTLA-4 gene and susceptibility to human papillomavirus-16-associated cervical squamous cell carcinoma in Taiwanese women // *Carcinogenesis.* 2007. Vol. 28. № 6. P. 1237–1240.
22. *Greenfield E.A., Nguyen K.A., Kuchroo V.K.* CD28/B7 costimulation: a review // *Crit. Rev. Immunol.* 1998. Vol. 18. № 5. P. 389–418.
23. *Kazemi T., Younesi V., Jadidi-Niaragh F., Yousefi M.* Immunotherapeutic approaches for cancer therapy: an updated review // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2016. Vol. 44. № 3. P. 769–779.
24. *Romano E., Kusio-Kobialka M., Foukas P.G. et al.* Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112. № 19. P. 6140–6145.
25. *Butte M.J., Keir M.E., Phamduy T.B. et al.* Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses // *Immunity.* 2007. Vol. 27. № 1. P. 111–122.
26. *Tsushima F., Yao S., Shin T. et al.* Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation and reversal of T-cell anergy // *Blood.* 2007. Vol. 110. № 1. P. 180–185.
27. *Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M.* Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2012. Vol. 24. № 2. P. 207–212.
28. *Chen D.S., Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle // *Immunity.* 2013. Vol. 39. P. 1–10.
29. *Ghebeh H., Mohammed S., Al-Omair A. et al.* The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors // *Neoplasia.* 2006. Vol. 8. № 3. P. 190–198.
30. *Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M. et al.* Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. № 9. P. 3360–3365.
31. *Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al.* Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 7. P. 3381–3385.
32. *Wu C., Zhu Y., Jiang J. et al.* Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance // *Acta Histochem.* 2006. Vol. 108. № 1. P. 19–24.
33. *Ohigashi Y., Sho M., Yamada Y. et al.* Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 8. P. 2947–2953.
34. *Akbari O., Stock P., Singh A.K. et al.* PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions // *Mucosal. Immunol.* 2010. Vol. 3. № 1. P. 81–91.
35. *Karim R., Jordanova E.S., Piersma S.J. et al.* Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 20. P. 6341–6347.
36. *Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C. et al.* Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix // *Mod. Pathol.* 2016. Vol. 29. № 7. P. 753–763.
37. *Chen Z., Pang N., Du R. et al.* Elevated expression of programmed death-1 and programmed death ligand-1 negatively regulates immune response against cervical cancer cells // *Mediators Inflamm.* 2016.
38. *Demaria S., Bhardwaj N., McBride W.H., Formenti S.C.* Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived

ОНКОЛОГИЯ

- partnership // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 63. № 3. P. 655–666.
39. Levy A., Chargari C., Cheminant M. et al. Radiation therapy and immunotherapy: implications for a combined cancer treatment // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 85. № 3. P. 278–287.
  40. Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? // *Br. J. Radiol.* 1953. Vol. 26. № 305. P. 234–241.
  41. Ngwa W., Irabor O.C., Schoenfeld J.D. et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect // *Nat. Rev. Cancer.* 2018. Vol. 18. № 5. P. 313–322.
  42. Hallahan D., Kuchibhotla J., Wyble C. Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 5150–5155.
  43. Sharabi A.B., Lim M., DeWeese T.L., Drake C.G. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 13. P. e498–509.
  44. Chung T.D., Mauceri H.J., Hallahan D.E. et al. Tumor necrosis factor-alpha-based gene therapy enhances radiation cytotoxicity in human prostate cancer // *Cancer Gene Ther.* 1998. Vol. 5. № 6. P. 344–349.
  45. Mauceri H.J., Hanna N.N., Wayne J.D. et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene therapy targeted by ionizing radiation selectively damages tumor vasculature // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. № 19. P. 4311–4314.
  46. Twyman-Saint Victor C., Rech A.J., Maity A. et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer // *Nature.* 2015. Vol. 520. № 7547. P. 373–377.
  47. Hatfield P., Merrick A., Harrington K. et al. Radiation-induced cell death and dendritic cells: potential for cancer immunotherapy? // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2005. Vol. 17. № 1. P. 1–11.
  48. Boon T., Coulie P.G., van den Eynde B.J., van der Bruggen P. Human T cell responses against melanoma // *Annu. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 24. P. 175–208.
  49. Wong P., Houghton P., Kirsch D.G. et al. Combining targeted agents with modern radiotherapy in soft tissue sarcomas // *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. Vol. 106. № 11.
  50. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G. et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. № 19. P. 5458–5468.
  51. Deng L., Liang H., Burnette B. et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. № 2. P. 687–695.
  52. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. № 7. P. e173776.
  53. Mayadev J., Brady W.E., Lin Y.G. et al. A phase I study of sequential ipilimumab in the definitive treatment of node positive cervical cancer: GOG 9929 // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 5526.
  54. Adachi K., Tamada K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy // *Cancer Sci.* 2015. Vol. 106. № 8. P. 945–950.
  55. Frenel J.S., le Tourneau C., O'Neil B. et al. 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. № 36. P. 4035–4041.
  56. Hollebecque A., Meyer T., Moore K.N. et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 5504.
  57. Wallecha A., Carroll K.D., Maciag P.C. et al. Multiple effector mechanisms induced by recombinant *Listeria monocytogenes* anticancer immunotherapeutics // *Adv. Appl. Microbiol.* 2009. Vol. 66. P. 1–27.
  58. Basu P., Mehta A., Jain M. et al. A Randomized phase 2 study of ADXS11-001 *Listeria monocytogenes* – listeriolysin O immunotherapy with or without cisplatin in treatment of advanced cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018. Vol. 28. № 4. P. 764–772.
  59. Huh W.K., Dizon D.S., Powell M.A. et al. ADXS11-001 immunotherapy in squamous or non-squamous persistent/recurrent metastatic cervical cancer: results from stage I of the phase II GOG/NRG0265 study // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. Suppl. 15. Abstr. 5516.

## Immunotherapy of Patients with Cervical Cancer

S.V. Khokhlova, MD, PhD

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Svetlana V. Khokhlova, SVKhokhloa@mail.ru

*The article analyzes the results of a number of studies on the evaluation of immunotherapeutic methods in patients with cervical cancer. Shown the effectiveness of immune checkpoint inhibitors, recombinant vaccine *Listeria monocytogenes* and adaptive T-cell therapy.*

**Key words:** cervical cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, recombinant vaccine *Listeria monocytogenes*, adaptive T-cell therapy