

# ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. ЕСТЬ ЛИ НАДЕЖДЫ НА НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ?

**С.Г. Багрова**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о возможностях иммунотерапии рака шейки матки.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 5 лет.

**Результаты.** Иммунотерапия сегодня является важной новой частью лечения солидных опухолей, однако взаимодействие иммунных препаратов с химиотерапией (ХТ), таргетной терапией, хирургическим вмешательством и особенно с облучением пока еще четко не определено. Добавление ингибиторов блокаторов иммунного ответа к имеющимся схемам ХТ показывает обнадеживающие результаты. В доклинических и клинических исследованиях описана синергия комбинации лучевой терапии с иммунотерапией, проводится множество клинических испытаний для изучения безопасности и эффективности этого подхода.

**Заклучение.** Иммунотерапия представляет собой важный новый терапевтический метод для многих пациентов с прогрессирующим раком. Учитывая резистентность рака шейки матки (РШМ) к цитостатикам, возможности лечения этой категории больных весьма ограничены. Поскольку в гинекологической популяции частота ответов на иммуноонкологические препараты достаточно скромна, в настоящее время исследуются новые комбинаторные подходы по их применению вместе с облучением.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, рак шейки матки, ингибиторы контрольных точек, бевацизумаб, химиотерапия, лучевая терапия.

**Keywords:** Immunotherapy, Cervical cancer, Checkpoint inhibitors, Bevacizumab, Chemotherapy, Radiotherapy.

## IMMUNOTHERAPY OF CERVICAL CANCER. ARE THERE ANY HOPES FOR THE NEW OPPORTUNITIES?

**S.G. Bagrova**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study** is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on the possibilities of immunotherapy of cervical cancer.

**Materials and Methods.** The review includes the data of foreign and Russian academic papers found in Pubmed on the subject published over the past 5 years.

**Results.** As of today immunotherapy is an important new part of the treatment of solid tumors, however, an interaction between immune preparations and chemotherapy, targeted therapy, surgical intervention and, most significantly, radiation has not been yet clearly defined. Adding of inhibitors of immune response blockers to the existing chemotherapy regimens show encouraging results. Synergy of the combination of radiation therapy and immunotherapy in preclinical and clinical studies has been described, many clinical trials are being conducted to examine the safety and efficiency of this approach.

**Conclusion.** Immunotherapy is an important novel therapeutic strategy for many patients with progressing cancer. Considering cervical cancer resistance to cytostatic agents, the possibilities of the treatment of this category of patients are very limited. As the occurrence of responses to immuno-oncology agents in gynecological population is rather modest, novel combinatorial approaches to their application together with radiation therapy are currently being investigated.

**Keywords:** immunotherapy, cervical cancer, checkpoint inhibitors, bevacizumab, chemotherapy, radiation therapy.

### Введение в иммуноонкологию

Вопрос об участии иммунной системы в канцерогенезе и ее влиянии на исход опухолевого процесса возник очень давно. Впервые об этом задумались, когда были описаны случаи спонтанной регрессии меланомы. Стало понятно, что иммунная система способна сама избавляться от опухоли, но просто на каком-то этапе происходит сбой, и распознавание патологических опухолевых клеток организмом утрачивается.

На сегодняшний день известно, что минимум 5–10 мутаций необходимо для злокачественного преобразования нормальной клетки. Возможно, поэтому каждая опухоль гетерогенна и не похожа на, казалось бы, подобную. Кроме того, в формировании опухоли также задействованы стромальные, эндотелиальные клетки, лимфоциты, макрофаги и др.

При возникновении в организме злокачественной опухоли происходит ряд сложных взаимодействий клеток опухоли, ее микроокружения, клеток иммунной системы и др. Дендритные (антигенпрезентирующие) клетки «знакомятся» с опухолью, мигрируют в лимфатические узлы и там представляют раковые антигены Т-лимфоцитам, проводя своеобразное «обучение». Впоследствии Т-клетки распознают раковые, и на этом этапе им необходим иммунный ко-сигнал, который может иметь как стимулирующий, так и подавляющий характер, определяющий действие Т-лимфоцитов [1, 2]. В свою очередь, сами раковые клетки способны уклоняться от иммунных воздействий, они экспрессируют специальные белки-рецепторы на своей поверхности, чтобы подавить иммунную функцию Т-клеток, активированных в лимфатических узлах, и тем самым уйти от иммунного контроля и элиминации. Эти белки-рецепторы известны как иммунные контрольные точки, чекпойнты [3]. В норме контрольные точки служат для предотвращения аутоиммунного повреждения тканей. На основе этих данных были получены лекарственные препараты, способные ингибировать контрольные точки, тем самым создавая возможность собственному иммунитету уничтожать опухолевые клет-

ки. Эти вещества получили название «ингибиторы чекпойнтов», или ингибиторы блокаторов иммунного ответа.

В настоящее время онкология испытывает возрождение иммунотерапии. Последние 20 лет разрабатываются противоопухолевые вакцины, цитокины, клеточные технологии. Однако как самостоятельное направление иммуноонкология берет свое начало с 2011 г., когда ингибиторы блокаторов иммунного ответа вошли в клиническую практику и был зарегистрирован первый препарат — ипилимумаб — для лечения метастатической меланомы. Успешное введение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек является быстро меняющейся парадигмой в онкологии.

В клинических исследованиях используются три вида ингибиторов чекпойнтов: человеческие моноклональные антитела, нацеленные на цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA4), на белок запрограммированной смерти клеток 1 (PD-1) или его лиганд 1 (PD-L1). Поскольку эти препараты прицельно связываются с конкретными молекулами-мишенями, глобально их можно отнести к группе таргетных препаратов (рис. 1).

Доступные в настоящее время ингибиторы иммунной контрольной точки включают ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и ипилимумаб. Клинический эффект отмечен при ряде опухолей: меланоме, почечно-клеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и других опухолевых заболеваниях. В иммуноонкологии как в самостоятельном разделе онкологии существуют свои особенности, свои методы оценки эффекта, свои типы токсичности и алгоритмы ее купирования.

В онкогинекологии эффективность иммунопрепаратов весьма скромна, исключением является использование ингибиторов PD-1 для лечения метастатического рака эндометрия с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-High) или с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК (dMMR), а также использование ингибитора PD-1 пембролизумаба у пациенток с PD-L1-позитивным рецидивирующим или метастатическим РШМ [4].

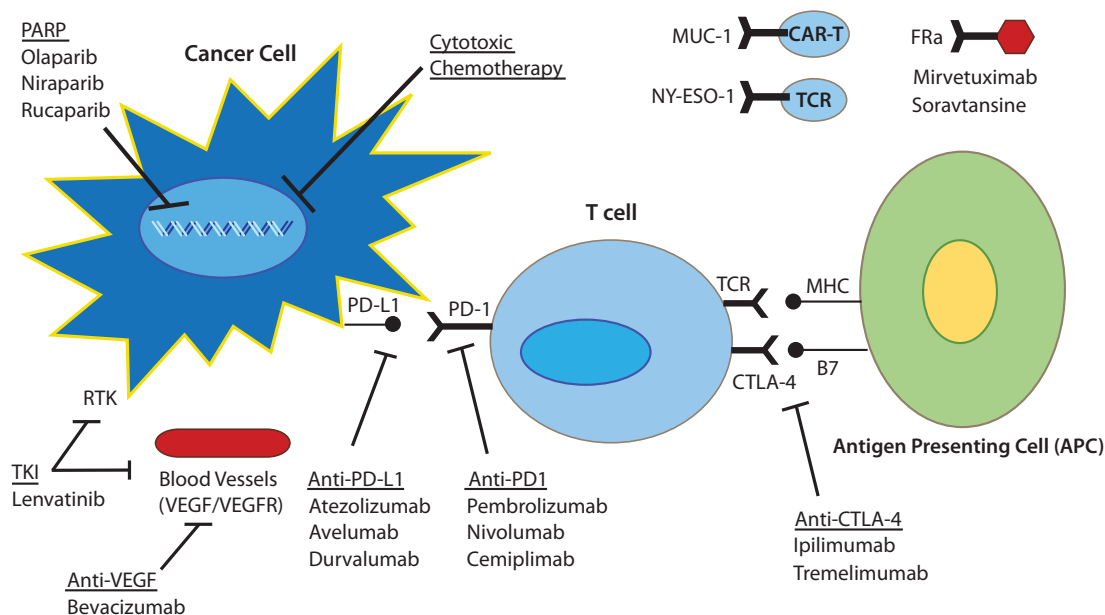


Рис. 1. Точки приложения таргетных препаратов и ингибиторов блокаторов иммунного ответа

### Предпосылки иммунотерапии РШМ

На применение ингибиторов контрольных точек возлагаются большие надежды в лечении РШМ как одного из наиболее резистентных онкогинекологических заболеваний.

Рак шейки матки стоит на четвертом месте в онкологической заболеваемости женщин и на седьмом — среди всех видов рака в мире. Около 569 000 случаев РШМ и более 311 000 случаев смерти от болезней произошли в 2018 г., согласно базе данных Международного агентства по исследованию рака [5]. В России, к сожалению, цифры заболеваемости и смертности от РШМ также очень высоки: заболеваемость составляет 17,0 на 100 000 населения, а смертность — 6,2 на 100 000 [6].

Известно, что вирус папилломы человека (ВПЧ) играет большую роль в развитии рака шейки матки. В связи с этим была предпринята попытка разработки вирусной иммунотерапии на основе вируса герпеса [7, 8], которая была направлена на ВПЧ, однако эффект был недостаточным [9].

Длительное время любые попытки улучшить отдаленные результаты лечения диссеминированного или рецидивного РШМ не приводили к успеху: комбинации препаратов платины с топотеканом, доксорубицином, ифосфамидом и другими цитостатиками позволяли достичь

общей выживаемости 8–10 мес. Только появление паклитаксела и его применение с цисплатином позволило преодолеть 1-годовалую планку общей выживаемости у этих больных [10]. Позже добавление бевацизумаба к химиотерапии на основе платины, по результатам исследования GOG240, позволило повысить эффективность лечения с 36 до 48%, а также увеличило общую выживаемость пациенток с 13,3 до 17,0 мес, выживаемость без прогрессирования — с 5,9 до 8,2 мес [11].

Однако поскольку режимы лечения второй и последующих линий не определены, большие надежды возлагаются на поиск новых подходов.

### Данные клинических исследований ингибиторов контрольных точек при РШМ

С 2015 года проводятся клинические испытания различных ингибиторов контрольных точек при РШМ.

Одним из первых было KEYNOTE-028 — исследование IB фазы пембролизумаба (ингибитора PD-1) в дозе 10 мг/кг каждые 14 дней до 24 мес применения у пациентов с положительным статусом PD-L1 (>1% клеток) при разных солидных опухолях. В исследовании была группа из 24 больных РШМ, 10 из которых ранее получали бевацизумаб. Объективный ответ

у больных РШМ составил 17% со средней продолжительностью ответа 5,4 мес и 6-месячной общей выживаемостью — 66,7% [12].

В исследование II фазы KEYNOTE-158 было включено 98 пациентов с ранее леченным распространенным РШМ. Ранее получали лучевую терапию 86,7% из них. У 83% больных опухоль была PD-L1-положительной. Пембролизумаб (200 мг) вводили внутривенно каждые три недели в течение двух лет. В случае стабилизации пациенты имели право на дополнительный год пембролизумаба. При наблюдении более 27 мес отмечен объективный ответ у 27% больных, и у всех ответивших была экспрессия PD-L1 [13].

Исследование фазы I/II CheckMate-358 было посвящено изучению противоопухолевой активности и безопасности ниволумаба для вирус-ассоциированных опухолей. Рак шейки матки III–IV степени составлял 19% исследуемой популяции. Ранее получали лучевую терапию 89,5% пациенток. Ниволумаб 240 мг вводили внутривенно каждые две недели максимально до двух лет. Частота объективного ответа составила 26,3%, причем и у больных с рецидивами, и у ранее получавших системную ХТ. В популяции пациентов с PD-L1-позитивными опухолями частота объективного ответа составила 20,0%. Медиана PFS составляла 5,1 мес (95% ДИ, 1,9–9,1 мес) в общей популяции [14].

Эти два исследования продемонстрировали, что пембролизумаб и ниволумаб могут оказаться полезными при распространенном и рецидивирующем РШМ. В случае с пембролизумабом экспрессия PD-L1 явилась потенциальным маркером для прогнозирования ответа. Однако с ниволумабом эффекты и экспрессия PD-L1 не коррелировали. На первый взгляд, результаты CheckMate-358 свидетельствуют о превосходстве ниволумаба над пембролизумабом при распространенном и рецидивирующем РШМ. Тем не менее не было никаких клинических испытаний, которые бы непосредственно сравнивали ниволумаб и пембролизумаб при разных типах рака, поэтому говорить о клинической разнице преждевременно.

Тем не менее, основываясь на данных клинического исследования KEYNOTE-158, пембролизумаб был одобрен Управлением по кон-

тролю за продуктами и лекарствами (FDA) в Соединенных Штатах, а также в Европе и России.

С целью улучшения показателей лечения диссеминированного и рецидивного РШМ запущены несколько клинических исследований трех фаз по совместному применению цитостатиков, антиангиогенных препаратов и ингибиторов контрольных точек.

Обоснованием такой тактики являются следующие факты. Химиотерапия на основе платины может привести к гибели не только опухолевых, но и иммунных клеток [15]. Для того чтобы обеспечить концентрацию иммуногенных клеток в опухоли, необходимо преобразовать ее микроокружение. Гипоксия, в свою очередь, способствует активации путей ангиопоэтина-2 (ANG2) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые позволяют опухоли уклоняться от иммунного ответа. Эффект же иммунотерапии опирается на количество и активность иммунокомпетентных клеток именно в пределах микроокружения. Антиангиогенные препараты, подавляя развитие сосудистой сети опухоли, вызывают гипоксию и тем самым помогают обеспечить эффективную инфильтрацию опухоли эффекторными иммунными клетками за счет преобразования микроокружения [16].

В основном дизайн всех исследований при неоперабельном или рецидивирующем РШМ предполагает добавление ингибиторов чекпойнтов к системной химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин или цисплатин с бевацизумабом) [17].

Так, в международное исследование FERMATA планируется включить 316 больных распространенным РШМ. Пациентки будут рандомизированы на две группы: первая будет получать ХТ на основе паклитаксела с препаратами платины и бевацизумабом, вторая — еще и созданный в Российской Федерации анти-PD-1 препарат пролголимаб (BCD-100), представляющий собой моноклональное антитело изотипа IgG1 с Fc-фрагментом, модифицированным методом генной инженерии. Препарат уже одобрен для клинического применения в лечении метастатической меланомы [18].

Исследование аналогичного дизайна с применением атезолизумаба оценит лечение 404 больных. Самым масштабным проектом является рандомизированное исследование с пембролизумабом KEYNOTE-826, куда планируется включить 600 пациентов с персистирующим, рецидивным или метастатическим РШМ [19]. Первичной конечной точкой во всех исследованиях является общая выживаемость (табл. 1).

### Иммунотерапия и лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) — неотъемлемый вид лечения больных РШМ. У больных ранними стадиями используется ЛТ в качестве адъювантного лечения после хирургического вмешательства в зависимости от факторов риска [20]. При местнораспространенном процессе сочетанная ЛТ является самостоятельным видом лечения и проводится в два этапа: дистанционное облучение таза на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> с целью радиосенсибилизации, затем — брахитерапия до СОД = 80–90 Гр. При метастатическом заболевании нередко приходится прибегать к ЛТ в паллиативных целях.

Наиболее общепризнанным механизмом радиационно-индуцированной клеточной гибели является подавление митоза за счет повреждения двухцепочечной ДНК, хотя не исключена активация других альтернативных путей гибели клеток, включая апоптоз, некроз, старение,

которые обеспечиваются благодаря сложному взаимодействию между иммунной системой хозяина и микроокружением опухоли [21, 22].

Гинекологические злокачественные опухоли являются привлекательными мишенями для исследования стратегии синергизма ЛТ и иммунотерапии. Причиной этого служат два фактора. С одной стороны, применение ингибиторов контрольных точек, возможно, приведет к повышению радиочувствительности и тем самым позволит добиться более выраженного локального контроля при местнораспространенном неоперабельном процессе. С другой стороны, лучевое воздействие способствует преодолению лекарственной устойчивости за счет иммунной активации, что, возможно, приведет к повышению эффективности противоопухолевого лечения в отношении метастатического процесса [23].

Тем не менее у исследователей остается огромное количество вопросов. Насколько безопасна подобная комбинация? Какой режим фракционирования ЛТ лучше применить в комбинации с иммунотерапией? Какие метастатические очаги предпочтительнее для облучения? Нужно ли облучать лимфоузлы, где, как мы знаем, происходит процесс облучения иммунокомпетентных клеток? Повышает ли химиотерапия иммунный ответ или, наоборот, снижает его? И как соотносить по времени ЛТ и иммунотерапию: что должно быть вначале?

Таблица 1

### Клинические исследования по применению ХТ, бевацизумаба и ингибиторов контрольных точек при метастатическом РШМ

Title	Study Population	n	Phase	Treatment	Primary Outcomes	Secondary Outcomes	Clinical Trial Code
Efficacy and Safety of BCD-100 (Anti-PD-1) in Combination with Platinum-Based Chemotherapy with and Without Bevacizumab as First-Line Treatment of Subjects with Advanced Cervical Cancer (FERMATA)	Advanced cervical cancer	316	III	Paclitaxel + cisplatin (or carboplatin) Bevacizumab BCD-100 (anti-PD-1)	OS	PFS, ORR, DOR	NCT03912415
Efficacy and Safety Study of First-Line Treatment with Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women with Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)	Recurrent or metastatic cervical cancer	600	III	Paclitaxel + cisplatin (or carboplatin) Bevacizumab Pembrolizumab	PFS, OS	ORR, DCR, DOR	NCT03635567
Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix	Recurrent or metastatic cervical cancer	404	III	Paclitaxel + cisplatin Bevacizumab Atezolizumab	OS	PFS, ORR, DOR, AE	NCT03556339

### Абскопальный эффект

Немногим известно, что радиация оказывает не только локальное воздействие на опухоль в месте облучения, но и вызывает системный ответ при наличии отдаленных метастазов, известный как эффект абскопа (от латинского *ab scope* — «от цели»). Это редкое, но интригующее клиническое явление впервые было описано в литературе в 1953 г. [24]. С тех пор изредка встречались публикации о подобных случаях при лечении различных типов опухолей, таких как меланома, почечно-клеточный рак, аденокарцинома легкого и пищевода и гепатоцеллюлярная карцинома. В настоящее время под абскопальным эффектом понимается иммуноопосредованный ответ на облучение, его частота встречается крайне редко: всего описано 46 случаев в медицинской литературе с 1969 по 2014 г.

Такие опухоли, как меланома и почечно-клеточная карцинома, обладают хорошо известным иммуногенным потенциалом, но и в этих случаях спонтанная регрессия первичного образования или метастазов наблюдается крайне редко [25].

Механизм такого воздействия представляется следующим: в процессе облучения происходит некроз клеток, высвобождаются и обнажаются неоантигены опухоли, которые узнаются антигенпрезентирующими дендритными клетками. Одновременно запускается каскад молекулярных изменений: высвобождаются провоспалительные цитокины, иммунные медиаторы, характерные для активации иммунной системы [26]. Далее дендритные клетки перемещаются в региональные лимфатические узлы, чтобы представить специфичные опухолевые антигены цитотоксическим (CD8+) Т-клеткам, тем самым запускается адаптивный иммунный ответ. Благодаря всему этому цитотоксические Т-лимфоциты становятся активными в отношении как облученной опухоли, так и необлученных метастазов (абскопальный эффект). Местное воздействие также высвобождает цитокины, которые усиливают транспорт иммунных клеток через индукцию воспалительного процесса. С появлением ингибиторов контрольных точек исследователи стали чаще наблюдать такие явления.

Среди гинекологических раковых опухолей был зарегистрирован абскопальный эффект у одной 69-летней пациентки с местнораспространенным плоскоклеточным РШМ IIIВ стадии (FIGO), которая получила облучение таза и брахитерапию [27]. Одновременные химиотерапия и последовательное облучение парааортальной зоны не проводились. Наблюдалась рентгенографическая регрессия не вошедших в зону облучения конгломератов парааортальных узлов, нормализовался антиген SCC в сыворотке, продолжительность ответа и время клинического наблюдения не сообщались.

В литературе также описывается пациентка с метастатическим раком эндометрия, у которой после нескольких курсов паллиативной ЛТ на фоне приема ниволумаба наблюдались множественные абскопальные реакции [28]. Пациентке был поставлен диагноз: рак эндометрия IIIС2 стадии. После хирургического вмешательства отмечено прогрессирование заболевания, больная получила несколько линий химиотерапии: карбоплатином и паклитаксолом, доксорубицином, топотеканом, а затем — пероральным мелфаланом. Далее она получала ниволумаб (опухоль с MSI-H). После паллиативного курса ЛТ на левое бедро пять фракций до СОД = 25 Гр наблюдалось клиническое уменьшение опухолевой инфильтрации тканей бедра, а также уменьшение метастазов в печени, узлах на брюшине, забрюшинных лимфоузлов. Через 2 мес было вновь выявлено прогрессирование: поражение позвонка L3 с болевым синдромом, на область которого снова была проведена паллиативная лучевая терапия с объективным рентгенологическим ответом как в зоне L3, так и вне поля излучения. Выживаемость составила 28 мес. Механизм абскопального эффекта у этой пациентки неизвестен, предположительно он может быть связан с дефицитом MMR в первичной опухоли, тем самым — с высокой мутационной нагрузкой, что является известной прогностической детерминантой ответа на иммунотерапию.

Также описан клинический случай больной с метастатическим нейроэндокринным РШМ, прогрессирующим после приема цисплатина и этопозида первой линии химиотерапии [29].

Проведена брахитерапия в суммарной дозе 20 Гр за четыре фракции с одновременным приемом ниволумаба и сандостатина. Пациентка ответила на лечение полной местной регрессией опухоли и частичной вне поля облучения. Рентгенологический ответ сохранялся 10 мес. Геномное профилирование выявило высокую мутационную нагрузку опухоли, а также дефект гена MMR.

Опухоли могут уклоняться от иммунной системы хозяина разными путями: через высвобождение иммуносупрессивных цитокинов, таких как TGF- $\beta$  (фактор роста опухоли  $\beta$ ), повышение экспрессии рецепторов программируемой гибели клетки PD-L1 или активацию рецепторов цитотоксичности лимфоцитов CTLA-4 [30]. В дополнение ко всему следует отметить, что, вероятно, механизмы иммунной толерантности кроются еще и в микроокружении опухоли: так, немаловажное значение имеют клинические факторы, например, степень миелосупрессии, возникшей вследствие предшествующей ЛТ или ХТ [31]. Обычная ЛТ с широким полем часто используется для пациентов с местнораспространенным раком шейки матки и вульвы, раком влагалища и раком эндометрия. В поле облучения включается весь таз, чтобы охватить зоны лимфооттока, а также первичный очаг.

Закономерным последствием облучения таза и дополнительного облучения парааортальных лимфатических узлов является подавление костного мозга, которое часто приводит к лимфопении и нейтропении во время лечения и даже после него. Некоторые опасения вызывают следующие моменты: большие поля облучения воздействуют не только на клетки функционального костного мозга, но также на циркулирующие лимфоциты, которые чрезвычайно чувствительны к дозам облучения порядка 0,5 Гр, и на сами лимфатические узлы, где проходит «иммунное облучение» соответствующих клеток. Поскольку курс облучения длится в среднем 5–7 нед, это может с большей вероятностью истощать популяции Т-клеток и влиять на иммунный ответ. Все эти вопросы остаются открытыми. Поэтому применение ингибиторов блокаторов контрольных точек в комбинации с ЛТ представляет большой клинический интерес.

В настоящее время несколько клинических испытаний сфокусированы на совместном применении ингибиторов CTLA-4, PD-1/PD-L1 с облучением.

В доклинических исследованиях они продемонстрировали высокий синергизм с обоими классами агентов в отношении улучшения местного и дистанционного контроля [32]. Комбинация облучения и двойной блокады контрольных точек в доклиническом исследовании, проведенном V. Twyman-Saint и соавт., привела к 60–80%-ной частоте ответа на клеточных моделях опухоли [33], значительно превышая эффективность любых других комбинаций.

### **Клинические испытания облучения и ингибиторов чекпойнтов**

Клинические испытания, в которых оценивалась комбинация иммунотерапии и облучения, не привели к консенсусу относительно оптимальных сроков, дозы и режима. В большинстве исследований были выбраны схемы гипофракционирования с дозами >6 Гр на фракцию и ЛТ в течение 1 нед после начала иммунотерапии.

Представляют интерес начатые и планируемые рандомизированные исследования облучения и совместной/последующей иммунотерапии [34].

В проспективном исследовании I фазы была оценена безопасность пембролизумаба и ЛТ у 79 пациентов с разными метастатическими солидными опухолями, которые прогрессировали на стандартном лечении. Облучение проводили в среднем до СОД 30–50 Гр, за 3–5 фракций [35]. Большинство пациентов получали комбинированное облучение не более 2 зон, чаще всего это легкое или средостение (45%), брюшная полость или таз (19%), печень (16%) или кость (11%). Гинекологическая популяция включала 9 больных раком яичников/маточной трубы, 6 — раком эндометрия и 1 больную РШМ. В исследовании зарегистрировано шесть дозолимитирующих токсических эффектов: пульмонит 3-й степени, колит 3-й степени и гепатотоксичность 3-й степени. Общая частота дозолимитирующей токсичности составила менее 10% и была аналогична той, которая известна для пациентов, ранее

получавших ЛТ и пембролизумаб [36]. Поскольку наблюдаемая токсичность чаще всего имела место именно в зоне облучения, трудно определить, было ли это неблагоприятное событие связано с облучением, иммунотерапией или их комбинацией. В целом лечение было признано хорошо переносимым, и снижать дозы излучения не пришлось. Общая частота объективного ответа составила 13,2%, а частота ответа вне поля для необлученных целевых метастазов, по данным RECIST, составила 14%.

Надо отметить, что для онкогинекологических пациентов облучение может комбинироваться с иммунотерапией только по утвержденным показаниям, таким как рак эндометрия с высокой MSI или dMMR и PD-L1-положительный РШМ.

В проводимых в настоящее время нескольких исследованиях фазы II будет оцениваться общий уровень ответа для комбинации ингиби-

тора PD-1 (пембролизумаба) или PD-L1 (атезолизумаба) и стереотаксической ЛТ у пациенток с рецидивами или метастатическим раком яичников, эндометрия и шейки матки (табл. 2). Существуют также два исследования I фазы, в которых будут оцениваться безопасность и переносимость двойной блокады контрольных точек (анти-PD-L1 и анти-CTLA-4-дурвалумаба и тремелимумаба) и гипофракционированной ЛТ при рецидивирующем раке гениталий, одно из которых ставит своей целью изучение частоты абскопальной реакции.

Ряд новых исследований запланирован по адъювантному применению ингибиторов контрольных точек после окончания ЛТ.

Так, безопасность ипилимумаба в качестве адъювантного лечения после химиолучевой терапии распространенного РШМ была оценена в исследовании I фазы GOG9929 [37]. Через 2–6 нед после окончания дистанционной ЛТ

Таблица 2

### Клинические исследования по совместному применению ЛТ и иммунотерапии при раке гениталий

Ongoing clinical trials of combined immunotherapy and radiation for metastatic or recurrent gynecologic cancer.

Identifier	Phase	N	Title	Disease	Treatment	Radiation details	Primary outcome	Secondary outcomes
NCT03277482	I	32	Durvalumab, Tremelimumab, and Radiotherapy in Recurrent Gynecologic Cancer	Metastatic or recurrent gynecologic cancer	Durvalumab every 4 weeks for 1 year; tremelimumab every 4 weeks for 4 cycles; EBRT at day 1	25 Gy in 5 fractions to an abdominal or pelvic site (level 0), or 8 Gy in single fraction (level — 1)	Incidence of DLTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abscopal RR</li> <li>• LC/LRR</li> <li>• OS</li> <li>• ORR</li> <li>• PFS</li> <li>• Response duration</li> </ul>
NCT03452332	I	18	Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABS) in Combination with Durvalumab and Tremelimumab in Patients with Cervical, Vaginal, or Vulvar Cancer	Cervical, vaginal or vulvar cancer	Durvalumab every 4 weeks up to 8 cycles; tremelimumab every 4 weeks for 4 cycles; EBRT at day 1	SABR (24 Gy in 3 fractions) given cycle 1, day 7	Incidence of DLTs Incidence of AEs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical RR</li> <li>• Objective response (CR or PR)</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• Time to next treatment</li> </ul>
NCT03192059	II	43	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer (PRIMMO)	Advanced and/or refractory cervical cancer, endometrial cancer, or uterine sarcoma	Vitamin D, aspirin, cyclophosphamide, lansoprazole, followed by pembrolizumab every 21 days and RT; daily curcumin supplement	Stereotactic RT (24 Gy in 3 fractions)	Objective RR at 26 weeks by irRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Best overall response</li> <li>• Incidence of DLTs</li> <li>• Objective RR by RECIST</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• QOL assessment</li> </ul>
NCT03312114	II	29	Anti-PD-L1 and SABR for Ovarian Cancer	Recurrent or persistent epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer	Avelumab and SABR	SABR	ORR per RECIST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR rate</li> <li>• OS</li> <li>• Median response duration</li> <li>• Time to progression</li> </ul>
NCT03614949	II	26	SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer	Recurrent, persistent or metastatic cervical cancer	SBRT followed by atezolizumab 1 week later, every 3 weeks	SBRT (24 Gy in 3 fractions) to 2 or more sites	ORR by immune-modified RECIST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> </ul>



на фоне еженедельного введения цисплатина последовательно вводили ипилимумаб с двумя уровнями дозы: 3 и 10 мг/кг. Авторы сообщили, что ипилимумаб хорошо переносился, так как 90% пациенток получили четыре цикла ипилимумаба. Только три пациентки (16%) имели токсичность 3-й степени, включая гепатотоксичность, сыпь и нейтропению. Опираясь на эти данные, еще в нескольких исследованиях I и II фаз будет оцениваться безопасность и эффективность химиолучевого лечения с еженедельными введениями цисплатина и последующей брахитерапией с одновременным или адъювантным применением блокаторов PD-1 или PD-L1 (табл. 3).

Одно из них — исследование PARAYA, касающееся использования пембролизумаба (анти-PD-1) с ХЛТ [38]. Пациенты получают начальную дозу пембролизумаба за 2 нед до начала курса химиолучевой терапии. Облучение будет состоять из 28 фракций с химиотерапией внутривенно в 0-ю, 1-ю, 2-ю и 3-ю недели. Далее семь введений пембролизумаба каждые 3 нед.

Исследование I фазы NiCOL подразумевает применение ниволумаба вместе с химиолучевой терапией у 21 пациентки с РШМ I2B–IVA стадий, а затем еще в течение 5 мес после окончания основного лечения. Главной целью исследования является переносимость лечения, а также изучение молекулярно-генетических

Таблица 3

### Клинические исследования по использованию ингибиторов контрольных точек с ХЛТ при местнораспространенном РШМ

Ongoing clinical trials of definitive radiation with concurrent and adjuvant immunotherapy for locally advanced cervical cancer.

Identifier	Phase	N	Title	Disease	Treatment	Radiation details	Primary outcome	Secondary outcomes
NCT03298893	I	21	Nivolumab in Association with Radiotherapy and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cancers Followed by Adjuvant Nivolumab for up to 6 Months (NiCOL)	Locally advanced cervical cancer (stages IB2-IVA)	Nivolumab every 2 weeks (240 mg or 1 mg/kg) with CRT and 5 months thereafter	IMRT with or without nodal boost and weekly cisplatin followed by brachytherapy	Incidence of DLTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ctDNA heterogeneity</li> <li>• DFS</li> <li>• Incidence of AEs</li> <li>• Incidence of SAEs</li> <li>• ORR</li> <li>• PFS</li> <li>• Tumor molecular analysts</li> <li>• Tumor PD-L1 expression</li> </ul>
NCT03738228	I	40	Anti PD-L1 (Atezolizumab) as an Immune Primer and Concurrently with Extended Field Chemoradiotherapy for Node Positive Locally Advanced Cervical Cancer	Stage 1B/11A cervical cancer with PALN or stage IIB/III/IVA cervical cancer with pelvic and/or PALN	Randomized to day -21 or day 0 atezolizumab with CRT every 3 weeks for 3 cycles	Extended field RT with weekly cisplatin. image-guided brachytherapy	Measurements in T-cell receptor clonal expansion in peripheral blood	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlation of PD-L1 expression and post-treatment PET-CT</li> <li>• 2-yearDFS</li> <li>• Frequency and severity of AEs</li> <li>• Incidence of DLTs</li> <li>• Serial measurements of T-cell clonality and diversity</li> </ul>
NCT02635360	II	88	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer	Locally advanced cervical cancer	Randomized to concurrent or sequential pembrolizumab with CRT every 21 days for 3 months	EBRT with weekly cisplatin followed by brachytherapy	Changes in immunologic markers at 6 and 12 weeks Incidence of DLTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence of distant metastasis</li> <li>• Metabolic RR byPET/CT at 12 weeks</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> </ul>
NCT03612791	II	190	Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab (ATEZOLACC)	Stage 1B2-11A cervical cancer with positive pelvic nodes, stage IIB-IVA, or stage IVB with para-aortic nodes	Randomized to CRT alone or CRT with concurrent and adjuvant atezolizumab every 21 days for up to 20 cycles	Pelvic +/- para-aortic EBRT with nodal boost and weekly cisplatin followed by brachytherapy	PFS	

характеристик опухоли и ее микроокружения [39].

Рандомизированное исследование NRGGY017 предполагает применение атезолизумаба у 40 больных I2B–IVA стадий РШМ в двух режимах. В первой группе препарат вводится за 3 нед до начала облучения, затем — в день начала химиолучевой терапии и еще через 3 нед. Вторая группа больных начинает применение атезолизумаба с началом ХЛТ, далее — на 21-й и 42-й дни [40].

В рамках рандомизированного исследования I фазы АТОМИСС будет оцениваться достарлимаб (анти-PD-1), применяемый после химиолучевого лечения в качестве поддерживающей терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования РШМ [41].

Эти исследования также позволят оценить дозозимитирующую токсичность, отдаленные результаты и некоторые молекулярные маркеры, помимо экспрессии PD-L1, которые могут стать предикторами противоопухолевого ответа.

АТЕЗОЛАСС представляет собой крупнейшее рандомизированное исследование II фазы по химиолучевому лечению с одновременным/адьювантным применением атезолизумаба [42]. Запланировано включить 190 больных РШМ IIВ–IVA стадий или IVB с поражением параортальных лимфоузлов. Первичная конечная точка — время до прогрессирования.

Также планируется многоцентровое российское исследование аналогичного дизайна — VIVACE, где иммуноонкологическим агентом выступит отечественный препарат пролголимаб (Фортека).

### Токсичность иммунотерапии и ЛТ

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) ингибиторов контрольных точек могут касаться любых нормальных тканей или органов. Наиболее распространенные иммуноопосредованные токсические эффекты включают дерматит, энтероколит, пульмонит и гипо/гипертиреоз, и реже нефрит, гепатит, панкреатит и миозит [43]. Выраженность нежелательных явлений выше при использовании ингибиторов CTLA-4 по сравнению с ингибиторами PD-1 или PD-L1 и значительно увеличивается при их комбинации [44]. Логично, что добавление к лечению чекпойнт-ингибиторов облучения вызывает

понятные опасения об усугублении токсичности. Но на сегодняшний день имеющиеся данные не подтверждают повышения риска токсичности при такой стратегии [45]. Так, пациенты, получавшие иммунные препараты во время или после ЛТ, имели схожие показатели по иммуноопосредованным нежелательным явлениям по сравнению с пациентами, получавшими эти лекарства на первом этапе. Интересно, что не было никакой связи между конкретным иоНЯ и облученным участком. Это очень обнадеживает, поскольку многие гинекологические пациенты с рецидивами или метастатическим процессом получают паллиативную ЛТ по таким показаниям, как кровотечение или болевой синдром. Имеющиеся к настоящему времени данные по токсичности ингибиторов PD-1/PD-L1 в проспективных и ретроспективных исследованиях являются многообещающими [46].

### Выводы

Иммунотерапия представляет собой важный новый терапевтический метод для многих пациентов с прогрессирующим раком. Учитывая резистентность РШМ к цитостатикам, возможности лечения этой категории больных весьма ограничены. Поскольку в гинекологической популяции частота ответов на иммуноонкологические препараты достаточно скромна, в настоящее время исследуются новые комбинаторные подходы по их применению вместе с облучением. Комбинации антиангиогенных препаратов с ингибиторами контрольных точек показывают лучший противоопухолевый эффект.

По сравнению с исследованиями других опухолей очень мало исследований фазы III было проведено для этой нозологии. Пациенты с метастатическим PD-L1-негативным и MSS РШМ пока не являются кандидатами на анти-PD-1-терапию. Возлагаются надежды на синергизм лекарственной и лучевой терапии, поскольку ЛТ может повысить частоту системного ответа на иммунотерапию посредством эффекта абскопа, а также повысить локальный контроль опухоли в зоне облучения.

Проводимые проспективные международные клинические исследования призваны определить оптимальные режимы интеграции иммунотерапии, химиотерапии и лучевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 677–704.
2. Kruger S., Ilmer M., Kobold S. Advances in cancer immunotherapy 2019 — latest trends // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2019;38, Article number:268.
3. Iwai Y., Hamanishi J., Chamoto K., Honjo T. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway // *J. Biomed. Sci.* 2017; 24, 26.
4. Le D.T., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2019;372 ( 26):2509–2520.
5. Cancer; IAFRo. Cancer Fact Sheets: Cervical Cancer. Available online: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/factsheets/cancers/cancer-fact-sheets-16.pdf> (accessed on 20 July 2019).
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68:394–424.
7. Massarelli E., William W., Johnson F., Kies M., Ferrarotto R., Guo M., Feng L., Lee J.J., Tran H., Kim Y.U., et al. Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients with Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2019;5: 67–73.
8. Kawana K., Yasugi T., Taketani Y. Human papillomavirus vaccines: Current issues & future // *Indian J. Med. Res.* 2009;130:341–347.
9. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers // *Mod. Pathol.* 2015;28:1594–1602.
10. Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., 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.* Oct. 2009;27(28):4649–4655.
11. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. 3rd, Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014;370:734–743.
12. Frenel J.S., Le Tourneau C., O'Neil B., Ott P.A., Piha-Paul S.A., Gomez-Roca C., Van Brummelen E.M.J., Rugo H.S., Thomas S., Saraf S., 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;35:4035–4041.
13. Chung H.C., Ros W.; Delord J.P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R., Manzuk L., Piha-Paul S.A., Xu L., Zeigenfuss S., 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;37:1470–1478.
14. Naumann R.W., Hollebecque A., Meyer T., Devlin M.J., Oaknin A., Kerger J., Lopez-Picazo J.M., Machiels J.P., Delord J.P., Evans T.R.J., et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial // *J. Clin. Oncol.* 2019;37:2825–2834.
15. Chouaib S., Messai Y., Couve S., Escudier B., Hasmim M., Noman M.Z. Hypoxia promotes tumor growth in linking angiogenesis to immune escape. *Front. Immunol.* 2012, 3, 21
16. Khan K.A., Kerbel R.S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15:310–324.
17. Kagabu M., Nagasawa T., Sato C., Fukagawa Y., Kawamura H., Tomabechi H., Takemoto S., Shoji T., Baba T. Immunotherapy for Uterine Cervical Cancer Using Checkpoint Inhibitors: Future Directions. // *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 27;21(7):2335. doi: 10.3390/ijms21072335.
18. Efficacy and Safety of BCD-100 (Anti-PD-1) in Combination With Platinum-Based Chemotherapy With and Without Bevacizumab as First-Line Treatment of Subjects With Advanced Cervical Cancer (FERMATA). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03912415>(accessed on 20 July 2019).
19. Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635567> (accessed on 20 July 2019).
20. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K.R., Chon H.S., Chu C., Clark R., Cohn D., et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures EmilyWyse Patient Advocate. NCCN Guidelines Version 2.2018 Cervical Cancer. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)(accessed on 20 July 2019).
21. Yaguchi T., Kawakami Y. Cancer-induced heterogeneous immunosuppressive tumor microenvironments and their personalized modulation // *Int. Immunol.* 2016;28:393–399.
22. Golden E.B., Frances D., Pellicciotta I., Demaria S., Helen Barcellos-Hoff M., Formenti S.C. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death // *Oncoimmunology.* 2014;3:e28518.
23. Sharabi A.B., et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy // *Lancet Oncol.* 2015;16(13): e498–509.

24. Abuodeh Y., Venkat P., Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect // *Curr. Probl. Cancer*. 2016;40:25–37.
25. Siva S., et al. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist // *Cancer Lett*. 2015;356(1):82–90.
26. Rodriguez-Ruiz M.E., Vanpouille-Box C., Melero I., Formenti S.C., Demaria S. Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect // *Trends Immunol*. 2018;39:644–655.
27. Takaya M., et al. Abscopal effect of radiation on toruliform para-aortic lymph node metastases of advanced uterine cervical carcinoma — a case report // *Anticancer Res*. 2007;27(1B): 499–503.
28. Oh M.S., Chae Y.K. Repeated abscopal effect with radiotherapy and programmed death 1 blockade in mismatch repair-deficient endometrial cancer // *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–6.
29. Sharabi A., et al. Exceptional response to nivolumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in neuroendocrine cervical carcinoma with high tumor mutational burden: management considerations from the center for personalized cancer therapy at UC San Diego Moores Cancer Center // *Oncologist*. 2017;22(6): 631–637.
30. Wrzesinski S.H., Wan Y.Y., Flavell R.A. Transforming growth factor-beta and the immune response: implications for anticancer therapy // *Clin. Cancer Res*. 2007;13(18 Pt 1):5262–5270.
31. Kang J., Demaria S., Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy // *J Immunotherapy Cancer*. 2016;4:51.
32. Sharabi A.B., et al. Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment // *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(5): 331–340.
33. Twyman-Saint Victor C., et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer // *Nature*. 2015;520(7547): 373–377.
34. Johnson C.B., Jagsi R. The promise of the abscopal effect and the future of trials combining immunotherapy and radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2016;95(4):1254–1256.
35. Luke J.J., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol*. 2018;36(16): 1611–1618.
36. Shaverdian N., et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial // *Lancet Oncol*. 2017;18(7): 895–903.
37. Mayadev J., et al. A phase I study of sequential ipilimumab in the definitive treatment of node positive cervical cancer: GOG 9929 // *J. Clin. Oncol*. 2017;35(15 suppl):5526–5526.
38. A Study of Pembrolizumab and Platinum With Radiotherapy in Cervix Cancer (PAPAYA). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03144466> (accessed on 20 July 2019).
39. Nivolumab in Association With Radiotherapy and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cancers Followed by Adjuvant Nivolumab for up to 6 Months. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298893>
40. Atezolizumab Before and/or With Chemoradiotherapy in Immune System Activation in Patients With Node Positive Stage IB2, II, IIIB, or IVA Cervical Cancer. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738228> (accessed on 20 July 2019).
41. TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemo-radiation (ATOMICC). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03833479> (accessed on 20 July 2019).
42. Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab (ATEZOLACC). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612791> (accessed on 20 July 2019).
43. Postow M.A., Sidlow R., M.D. Hellmann Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade // *N. Engl. J. Med*. 2018;378(2):158–168.
44. Larkin J., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2015;373(1): 23–34.
45. Verma V., et al. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations // *Adv Radiat Oncol*. 2018;3(4): 506–511.
46. Bang A., et al. Multicenter evaluation of the tolerability of combined treatment with PD-1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors and palliative radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2017;98(2):344–351.

### АВТОР

Багрова Светлана Геннадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник; онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: s.bagrova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2981-7666>

Bagrova Svetlana G., Ph.D., Researcher Associate of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye Highway 24, e-mail: s.bagrova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2981-7666>