

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТКИ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

**М.А. Лядова<sup>1</sup>, О.А. Пардабекова<sup>1,2</sup>, Н.Б. Вихрова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы,

<sup>2</sup> ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва

<sup>3</sup> ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

*В настоящее время осуществляется поиск эффективных лечебных опций после проведения 1-й линии терапии у пациенток с метастатическим и рецидивирующим раком шейки матки (РШМ). В статье представлено клиническое наблюдение длительного успешного использования пембролизумаба у пациентки с метастатическим РШМ в поздних линиях лекарственной терапии.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммунотерапия, пембролизумаб.

## A CLINICAL CASE OF THE USE OF PEMBROLIZUMAB IN A PATIENT WITH METASTATIC CERVICAL CANCER IN THE LATE LINES OF DRUG THERAPY

**M.A. Lyadova<sup>1</sup>, O.A. Pardabekova<sup>1,2</sup>, N.B. Vikhrova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> City Clinical Oncological Hospital №1 of Moscow Department of Healthcare, Russia

<sup>2</sup> LLC «Moscow Center of Rehabilitation Treatment», Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Institution «Academician N.N.Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

*Currently the search for the new effective treatment options after providing the first-line therapy in patients with metastatic and recurrent cervical cancer is being carried out. The article presents a clinical observation of a long-term successful use of pembrolizumab in a patient with metastatic cervical cancer in the late lines of drug therapy.*

**Keywords:** cervical cancer, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, pembrolizumab.

### Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин во всем мире и представляет собой серьезную проблему для мирового здравоохранения [1]. Около 90% случаев смерти от РШМ в 2015 г. было зарегистрировано в странах с низким и средним уровнем доходов населения, в то время как в развитых странах смертность от этого заболевания в 18 раз ниже [2]. В 2018 г. в России было зарегистрировано 17,5 тыс. новых случаев РШМ, при этом летальность на первом году после установки диагноза составила 13,8% [3].

Подтипы вируса папилломы человека (ВПЧ) с высоким риском вызывают большинство случаев РШМ. Скрининг на ВПЧ и программы вакцинации обеспечивают эффективную профилактику заболевания [4].

Наиболее распространенными гистологическими подтипами РШМ являются плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома, которые составляют 70% и 25% всех случаев заболевания соответственно [5].

На момент постановки диагноза у большинства больных РШМ имел место местнораспространенный или метастатический процесс, что объясняет, почему уровень смертности так высок в этой популяции пациентов:

16% пациенток с метастатическим заболеванием погибает в течение 5 лет [6]. Такие неутешительные исходы сподвигли к поиску новых стратегий лечения распространенного РШМ, включая новые комбинации химиотерапевтических агентов, таргетную терапию и иммунотерапию.

В исследовании III фазы GOG 169 пациенток с IVB стадией рецидивирующего/метастатического РШМ были разделены на 2 группы: первая получала монотерапию цисплатином, вторая — цисплатин в комбинации с паклитакселом. Частота ответа в группе цисплатина составила 19% против 36% в группе комбинированной терапии ( $p = 0,002$ ) при медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) 2,8 против 4,8 мес ( $p < 0,001$ ) соответственно [7]. Для определения лучшего платинового дублета 513 пациенток были рандомизированы на 4 группы: цисплатин + паклитаксел, цисплатин + винорелбин, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + топотекан. Режим цисплатин + паклитаксел показал лучшую медиану общей выживаемости, чем другие режимы [8].

K.S. Tewari с соавт. в исследовании III фазы GOG 240 сообщили об улучшении общей выживаемости при добавлении бевацизумаба при рецидивирующем/метастатическом РШМ. Пациенты были рандомизированы на 4 группы, 2 из которых помимо химиотерапии получали бевацизумаб. Добавление бевацизумаба ассоциировано с увеличением медианы общей выживаемости с 13,3 до 17 месяца, а ВБП — с 6 до 8 мес. Таким образом, комбинация бевацизумаб, паклитаксел, цисплатин стала стандартом терапии рецидивирующего/метастатического РШМ [9].

На настоящий момент не разработан стандарт химиотерапии 2-й линии в лечении РШМ. Используется монокимиотерапия таксанами, иринотеканом, пеметрекседом, гемцитабином, при длительном бесплатиновом интервале может быть рассмотрено добавление препаратов платины. Объективный ответ варьирует от 10 до 20% при длительности ответа 1,5–5 мес [10].

Около 95% случаев РШМ вызваны канцерогенными типами ВПЧ [11]. Вирус-ассоциированные опухоли имеют специфический иммуно-

логический профиль, и ожидается, что их ответ на ингибиторы контрольных точек иммунитета, возможно, будет лучше за счет более высокой мутационной нагрузки [12].

Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками позволяет им избежать уничтожения CD8+ Т-лимфоцитами-киллерами. Активная экспрессия PD-L1 более характерна для плоскоклеточного рака, чем для аденокарциномы [13]. Результаты метаанализа позволяют предполагать, что экспрессия PD-L1 связана с ухудшением прогноза вне особой зависимости от других факторов риска, таких как стадия и размеры опухоли, глубина инвазии, проникновение опухолевых клеток в лимфатические сосуды или метастазирование в лимфатические узлы. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное антитело к PD-1. Связываясь с рецептором PD-1, препарат блокирует взаимодействие этого рецептора с лигандом (PD-L1).

В настоящее время монотерапия пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 21 день одобрена для применения у пациенток, имеющих рецидивирующий или метастатический РШМ с позитивным статусом PD-L1 (CPS>1) во 2-й и более линии терапии. Данный метод лечения основан на исследовании KEYNOTE-158, в котором не получен ответ на лечение у пациенток, опухоли которых не имели экспрессии PD-L1, однако анализ 77 пациенток с PD-L1-позитивной опухолью и получивших ранее по крайней мере одну линию лекарственной терапии, показал, что частота объективного ответа составила 14,3%: полный ответ — 2,6% и частичный ответ — 11,7%. Медиана длительности ответа не достигнута. Медиана наблюдения составила 10,2 мес (от 0,6 до 22,7 мес). Стабилизация заболевания зарегистрирована в 16,9% случаев [14].

Еще не подведены итоги исследования KEYNOTE-826, в котором оценивается применение химиотерапии в сочетании с пембролизумабом или без него в качестве терапии 1-й линии при рецидивирующем или метастатическом РШМ, исследование планируется завершить в 2022 г. Также в настоящее время продолжается клиническое исследование III фазы, в ходе которого сравнивается применение ингибитора PD-1 цемиплимаба

с химиотерапией по выбору исследователя. Предварительные результаты еще не доступны и ожидаются к июню 2023 г. [15].

### Описание клинического случая

У пациентки было получено информированное согласие на публикацию клинических и заслепленных данных из истории болезни.

*Пациентка X., 1974 г. рождения.*

Диагноз: Рак шейки матки pT1bN0M0 IB ст.

При контрольном обследовании 19.07.2019 г.: В левом надпочечнике вышележащее образование не визуализируется (было 16×16 мм), нижерасположенное образование уменьшилось до 12×12 мм (было 22×22 мм). Узловое образование, выявленное ранее в забрюшинной клетчатке справа по передней стенке мочеочника на уровне L1–L2, не определяется (было 18×13 мм). Частичный ответ по критериям iRECIST (рис. 1, 2).

До марта 2020 г. проведено 15 курсов иммунотерапии по прежней схеме. Сохраняется контроль над заболеванием.

ПЭТ-КТ от 05.02.2020 г.: в теле левого надпочечника — гиперденсное образование овоидной формы размером 13×9 мм с гиперфикса-

цией РФП SUVmax 4.09, по сравнению с КТ от 29.10.2019 г. — без значимой динамики по размерам.

На фоне проведения иммунотерапии пембролизумабом наблюдались следующие нежелательные явления:

- 1) анемия 1 ст.;
- 2) гепатит 1 ст.;
- 3) в октябре 2019 г. — воспаление слизистой левого глаза, затем появилась пелена перед левым глазом. Осмотрена офтальмологом. Диагностирован иммуноопосредованный увеит. Проводилась терапия дексаметазоном (капли глазные), индометацином (капли глазные) с положительным эффектом в виде регресса симптоматики;

4) в конце января 2020 г. — одутловатость лица, замедление речи, увеличение массы тела на 8 кг за 1,5 мес, усиление одышки, нарушение сна. Очередной курс отложен в связи с подозрением на иммуноопосредованный тиреоидит (гипотиреоз). УЗИ щитовидной железы от 29.01.2020 г.: Эхо-признаки хронического тиреоидита без узлообразования.

По лабораторным данным от 30.01.2020 г., ТТГ — 113,2, Т3 св — 1,73, Т4 св — 3,11, АТ к ТГ — 980,4. Консультирована эндокринологом:

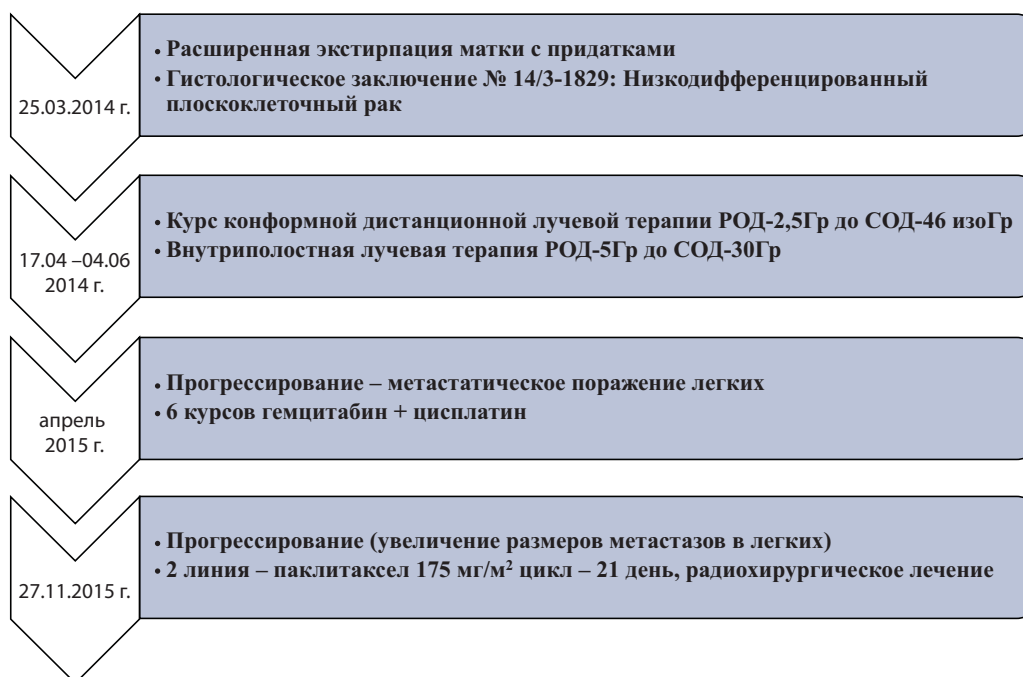


Рис. 1. Анамнез заболевания пациентки X. до проведения 3-й линии лекарственной терапии

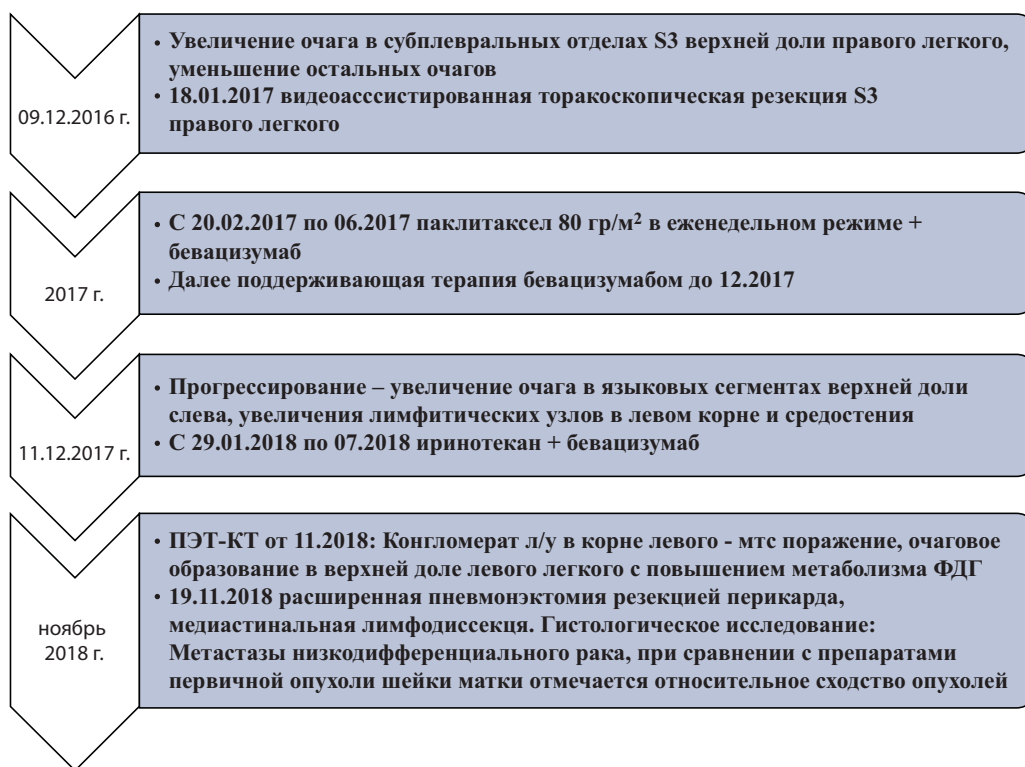


Рис. 2. Анамнез заболевания пациентки X. до проведения 5-й линии лекарственной терапии

назначен L-тироксин 100 мкг/сут. На фоне терапии отмечается значительное улучшение общего состояния. По лабораторным данным от 11.02.2020 г., ТТГ — 72,35, Т3 св — 3,214, Т4 св — 12,84, АТ к ТГ — 961,4.

### Обсуждение

В связи с тем, что большая часть случаев РШМ связана с ВПЧ высокого риска, кодирующего два опухоль-специфических вирусных антигена Е6 и Е7, целесообразно изучить

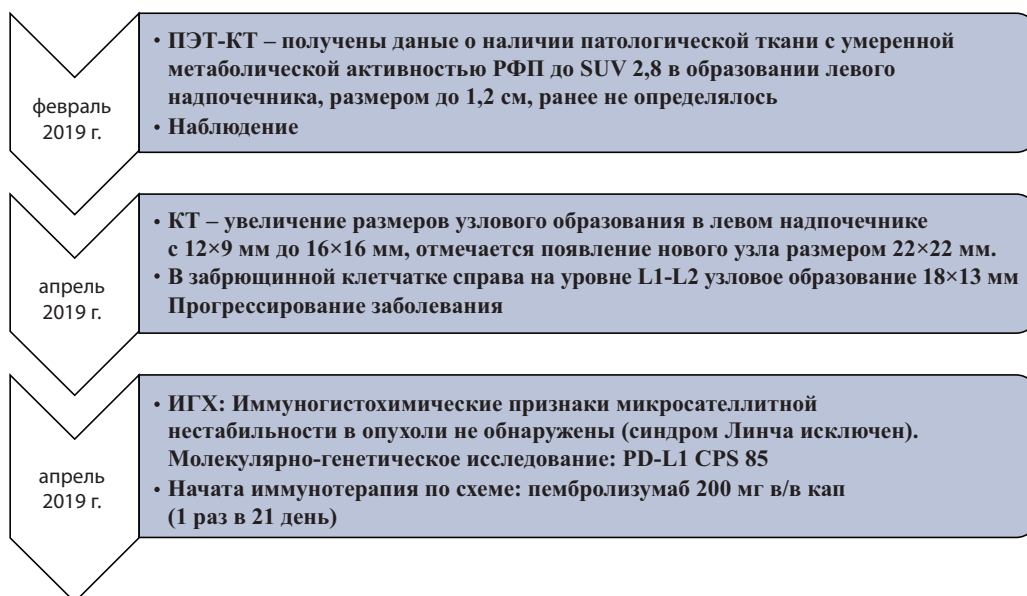


Рис. 3. Анамнез заболевания пациентки X. до начала проведения иммунотерапии

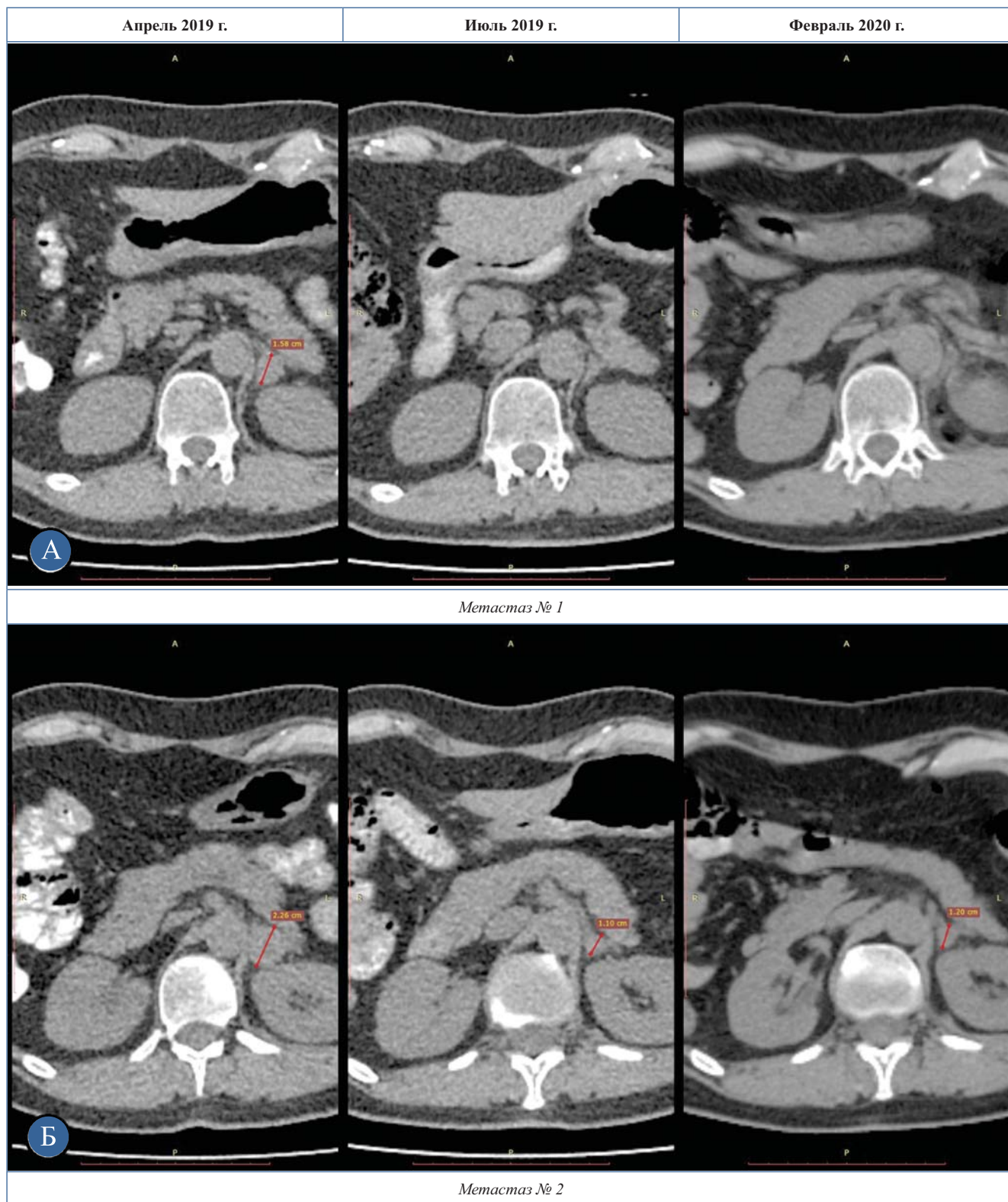
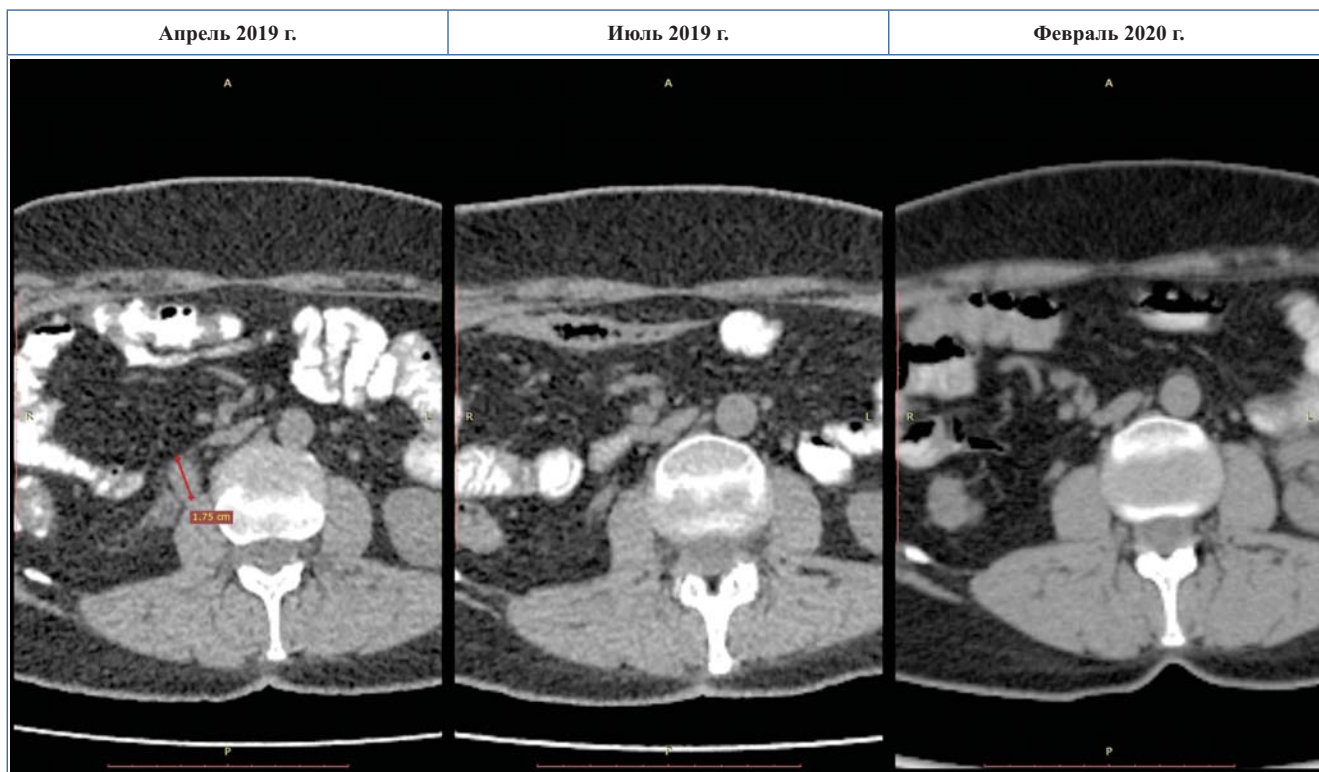


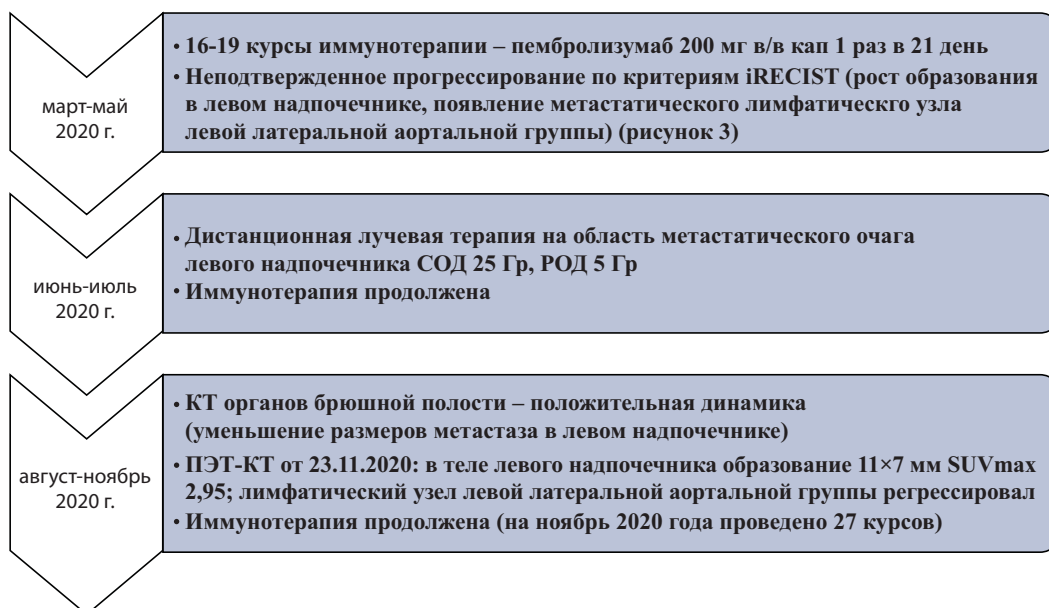
Рис. 4. КТ органов брюшной полости: А — регресс метастаза № 1 в левом надпочечнике на фоне проведения иммунотерапии; Б — уменьшение размера метастаза № 2 в левом надпочечнике в процессе проведения иммунотерапии



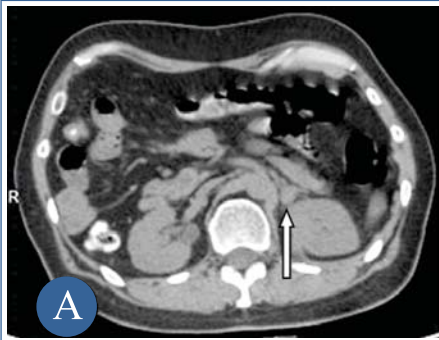
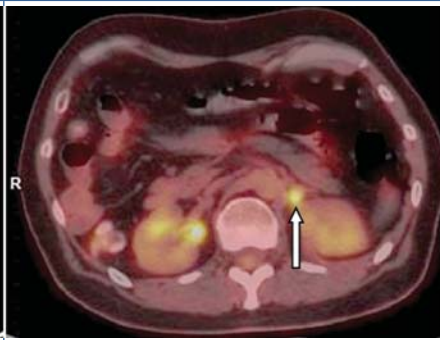




**Рис. 5.** КТ органов брюшной полости: регрессия метастаза в забрюшинной клетчатке на фоне иммунотерапии

возможность иммунотерапии у больных РШМ. Сигнальный путь PD-1/PD-L1 снижает Т-лимфоцитарный ответ и способствует толерантности Т-лимфоцитов на фоне хронической вирусной инфекции [16]. Такое наруше-

ние клеточно-опосредованного иммунитета при ВПЧ способствует персистенции штаммов ВПЧ с высоким риском и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) [17, 18]. Экспрессия PD-1 и PD-L1 на Т-лимфоцитах



**Рис. 6.** Анамнез заболевания пациентки X. — проведение иммунотерапии

КТ без контрастного усиления (май 2020 г.)	ПЭТ/КТ fusion (май 2020 г.)	С в/в контрастным усилением (август 2020 г.)
		
<p>Размер очага в левом надпочечнике 16×10 мм</p>		<p>Размер очага в левом надпочечнике 10×9 мм</p>
		
<p>Размер парааортального л/узла 8×7 мм</p>		<p>Размер парааортального л/узла 3×3 мм</p>

**Рис. 7.** КТ/ПЭТ-КТ органов брюшной полости: А — динамика размеров метастаза в левом надпочечнике на фоне иммунотерапии и после дистанционной лучевой терапии; Б — динамика размеров парааортального л/узла на фоне иммунотерапии

шейки матки и дендритных клетках, соответственно, связана с наличием ВПЧ высокого риска и коррелирует с цитологическими или гистологическими изменениями в образцах ЦИН [19]. Кроме того, экспрессия PD-L1 связана с плохим прогнозом у больных РШМ [20].

Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к рецептору PD-1, обеспечивающее двойную блокаду пути PD-1 (включая PD-L1 и PD-L2) на антиген-презентирующих или опухолевых клетках. Пембролизумаб вызывает реактивацию опухоль-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли и активацию противоопухолевого иммунитета.

Авторами статьи представлено клиническое наблюдение длительного течения заболевания у молодой пациентки. Дебют заболевания состоялся в 2014 г., когда было проведено первичное лечение РШМ. Прогрессирование произошло через 1 год после окончания лечения, были проведены 3 линии химиотерапии

(в том числе с включением бевацизумаба), а также радиохирургическое лечение, циторедуктивная операция. Заболевание получалось контролировать в течение трех лет. При очередном прогрессировании, учитывая высокий уровень PD-L1-экспрессии, проведена попытка использования ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ). На фоне применения пембролизумаба контроль над заболеванием сохраняется около 1,5 лет, что является несомненно хорошим результатом для данной пациентки. С целью локального воздействия на очаг в левом надпочечнике и возможного проявления абскопального эффекта в процессе терапии ИКТИ выполнена дистанционная литотрипсия, после применения которой не только уменьшился метастатический очаг в левом надпочечнике, но и регрессировали метастазы в парааортальных лимфатических узлах. При проведении иммунотерапии отмечались клинически значимые нежелательные явления в виде иммуноопосредованного

увейта и тиреоидита, с которыми удалось успешно справиться без отмены терапии.

Несмотря на то, что сигнальный путь PD-1/PD-L1 исследуется в течение почти двух десятилетий, механизмы, лежащие в основе его участия в регуляции иммунитета, остаются малоизученными. Известно, что костимулирующие сигнальные пути играют ключевую роль в регуляции функции эффекторных Т-лимфоцитов и терапевтическом эффекте анти-PD-L1/PD-1 препаратов. Необходимо проведение дальнейших исследований для расширения нашего понимания механизмов действия сигнального пути PD-L1/PD-1. Кроме того, в настоящее время продолжаются клинические исследования нескольких биомаркеров потенциальной эффективности блокады сигнального пути PD-L1/PD-1 (как со стороны опухоли, так и со стороны организма-хозяина). Также проводятся клинические исследования биомаркеров адаптационной резистентности к блокаде PD-1 [21]. Дальнейшие исследования позволят выяснить, обладают ли указанные биомаркеры индивидуальной прогностической ценностью или должны использоваться в совокупности.

Мы предполагаем, что терапия ИКТИ будет играть важную роль в лечении больных РШМ,

однако необходимы: проведение дальнейших исследований, направленных на выявление условий достижения максимального терапевтического эффекта при минимальных побочных эффектах, изучение монотерапии ИКТИ и использование их в комбинации с другими терапевтическими подходами.

### Выводы

В настоящее время огромный интерес представляет иммунотерапия РШМ, и проводятся многочисленные клинические исследования в этой сфере. Несмотря на то, что многие подходы продемонстрировали низкую общую частоту ответа на лечение, у некоторых пациенток регистрируется стойкий ответ на лечение. Учитывая ограниченный арсенал лечебных подходов у пациенток с рецидивом РШМ, вероятно, что эти препараты станут методом выбора в качестве терапии 1-й линии при метастатическом РШМ или даже могут быть использованы с целью профилактики рецидива при начальном лечении местнораспространенного заболевания. Оптимальные комбинации и режимы дозирования следует определить и сбалансировать с учетом потенциального токсического действия этих препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

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;68:394–424.
2. WHO. Cervical cancer. World Health Organization. — Geneva, 2018. <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/> (accessed January 25, 2021).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. — М., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 236 с.
4. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer // *Lancet.* 2013;382:889–899.
5. Small W.Jr., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., et al. Cervical cancer: a global health crisis // *Cancer.* 2017;123:2404–2412.
6. Tewari K.S., Monk B.J. Gynecologic oncology group trials of chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer // *Curr. Oncol. Rep.* 2005;7(6):419–434. DOI:10.1007/s11912-005-0007-z.
7. Moore K.N., Herzog T.J., Lewin S., Giuntoli R.L., Armstrong D.K., Rocconi R.P., et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer // *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):299–303. DOI:10.1016/j.ygyno.2006.12.031.
8. Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn D.E., Ramondetta L.M., Boardman C.H., et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4649–4655. DOI:10.1200/JCO.2009.21.8909.
9. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. 3rd, Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer // *N. Engl J Med.* 2014;370(8):734–743. DOI:10.1056/NEJMoa1309748.



10. *Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G., Petrakis D., Kollas A., Kafantari A., et al.* Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review // *Crit Rev. Oncol. Hematol.* 2016;108:164–174. DOI:10.1016/j.critrevonc.2016.11.006.
11. *Schiffman M., Wentzensen N., Wacholder S., Kinney W., Gage J.C., Castle P.E.* Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011;103(5):368–383. DOI:10.1093/jnci/djq562.
12. *Kanaan H., Kourie H.R., Awada A.H.* Are virus-induced cancers more sensitive to checkpoint inhibitors? // *Future Oncol.* 2016;12(23):2665–2668. DOI:10.2217/fon-2016-0283.
13. *Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C., Gaarenstroom K.N., van der Velden J., Kenter G.G., et al.* Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix // *Mod. Pathol.* 2016;29:753–763.
14. *Chung H.C., Ros W., Delord J.P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R., et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study // *J. Clin. Oncol.* 2019;37:1470–1478.
15. *Tewari K.S., Vergote I., Oaknin A., Alvarez E., Chase D., Gaillard S., et al.* GOG3016/ENGOT-cx9: An open-label, multinational, randomized, phase 3 trial of cemiplimab, an anti-PD-1, versus investigator's choice (IC) chemotherapy in  $\geq 2$  line recurrent or metastatic cervical cancer // *J Clin Oncol.* 2018;36:5600–5600.
16. *Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C.* Human papillomavirus and cervical cancer // *Lancet.* 2013;382:889–899.
17. *Passmore J.-A.S., Milner M., Denny L., Sampson C., Marais D.J., Allan B., et al.* Comparison of cervical and blood T-cell responses to human papillomavirus-16 in women with human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia // *Immunology.* 2006;119:507–514.
18. *Peng S., Trimble C., Wu L., et al.* HLA-DQB1\*02-restricted HPV-16 E7 peptide-specific CD4+ T-cell immune responses correlate with regression of HPV-16-associated highgrade squamous intraepithelial lesions // *Clin Cancer Res.* 2007;13:2479–2487.
19. *Yang W., Song Y., Lu Y.-L., Pardoll D., Roden R., Hung C.-F., et al.* Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia // *Immunology.* 2013;139:513–522.
20. *Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C., Gaarenstroom K.N., van der Velden J., Kenter G.G., et al.* Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix // *Mod. Pathol.* 2016;29:753–763.
21. *Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., Herter-Sprue G.S., Buczkowski K.A., Richards W.G., et al.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints // *Nat. Commun.* 2016;7(1):10501.

## АВТОРЫ

*Лядова Марина Александровна*, кандидат медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением, Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, 129090, Москва, ул. Дурова, 26, стр. 2, e-mail: dr.lyadova@gmail.com

*Lyadova Marina A.*, Ph.D, Head of the Chemotherapy Department, Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Health Department, 129090, Moscow, Durova str., 26/2, e-mail: dr.lyadova@gmail.com

*Пардабекова Олеся Анатольевна*, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ООО «Московский центр восстановительного лечения», 121552, Москва, ул. Оршанская, 16, стр. 1; врач-онколог химиотерапевтического отделения, Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, 129090, Москва, ул. Дурова, 26, стр. 2, e-mail: Olesya.pardabekova@mail.ru

*Pardabekova Olesya A.*, oncologist of the oncological department of antitumor drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation, 121552, Moscow, Orshanskaya str., 16/1, oncologist of the Chemotherapy Department, Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Health Department, 129090, Moscow, Durova str., 26/2, e-mail: Olesya.pardabekova@mail.ru

*Вихрова Нина Борисовна*, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения рентгеновских и радионуклидных методов диагностики, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16, e-mail: nvikhrova@nsi.ru

*Vikhrova Nina B.*, Ph.D, Radiologist, Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods N I «N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125047, Moscow, 4th Tverskaya-Yamskaya str., 16, e-mail: nvikhrova@nsi.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.