

Возможности иммунотерапии метастатического рака шейки матки

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, В.А. Чашин¹, Д.О. Липатов², А.А. Измаилов¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из распространенных опухолевых заболеваний у женщин, составляя 9,8% всех неоплазий у женщин. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило применение пембролизумаба с антителами, ингибирующими PD-1, для лечения РШМ после клинического испытания KEYNOTE-158. Ингибиторы PD-L1/PD-1 показали многообещающие результаты в отношении ЧОО у пациенток с РШМ. В статье представлен клинический случай лучения пембролизумабом пациентки с метастатическим РШМ с прогрессией после лучевой терапии, эвисцерации органов малого таза. Пациентке было проведено ИГХ-исследование опухолевого материала, выявлено наличие экспрессии PDL1 более 1% по данным анализа с антителом 22C3. Согласно инструкции к препарату Пемброриа® было решено начать системную химиотерапию в следующем режиме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC5 и пембролизумаб в дозе 200 мг один раз в три недели. После третьего курса проведено контрольное МРТ-исследование. Констатирован частичный ответ по критериям iRECIST. После шестого курса терапии цитостатики отменены, пациентка продолжила монотерапию пембролизумабом по 200 мг раз в три недели. На контрольной МРТ после 10 мес. терапии опухолевый конгломерат в правой запирательной ямке не определяется, констатирован полный ответ. В приведенном наблюдении анти-PD1-терапия метастатического РШМ позволила достичь полной ремиссии заболевания. Отмечено снижение количества нежелательных явлений, улучшение общего состояния пациентки. Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует эффективность терапии пембролизумабом у пациенток с распространенным РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунотерапия, лекарственная терапия, ингибиторы PD-L1/PD-1, пембролизумаб

Для цитирования: Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Султанбаева НИ, Чашин ВА, Липатов ДО, Измаилов АА. Возможности иммунотерапии метастатического рака шейки матки. *Медицинский совет*. 2023;17(22):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-446>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapeutic options for management of metastatic cervical cancer

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Nadezda I. Sultanbaeva¹, Aleksandr V. Chashchin¹, Danila O. Lipatov², Adel A. Izmailov¹

¹ Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Cervical cancer (CC) remains one of the common tumour diseases of women. It accounts for 9.8% of all neoplasia in women. The Food and Drug Administration approved pembrolizumab with PD-1 inhibitor antibodies for the treatment of RSM following the KEYNOTE-158 clinical trial. PD-L1/PD-1 inhibitors have shown promising results against objective response rate in female patients with CC. A clinical case of pembrolizumab treatment of a patient with metastatic CC with progression after radiotherapy and pelvic organ evisceration is described. The patient underwent IHC examination of the tumour material and was found to have PDL1 expression of more than 1% according to the 22C3 antibody assay. According to the instructions for Pembrolizumab® it was decided to start systemic chemotherapy in the regimen of paclitaxel 175 mg/m², carboplatin AUC5 and pembrolizumab at a dose of 200 mg every three weeks. After the third course, a control MRI study was performed. A partial response according to iRECIST criteria was confirmed. After the sixth course of therapy cytostatics were cancelled, the patient continued monotherapy with pembrolizumab 200 mg once every three weeks. At the control MRI after 10 months of therapy, the tumour conglomerate in the right hindbrain fossa was not detected and a complete response was confirmed. In the given observation anti-PD1 therapy and metastatic CC allowed to achieve complete remission of the disease. Thus, the clinical observation demonstrates the efficacy of pembrolizumab therapy in patients with advanced CC.

Keywords: cervical cancer, immunotherapy, drug therapy, PD-L1/PD-1 inhibitors, pembrolizumab

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Menshikova IA, Sultanbaeva NI, Chashchin VA, Lipatov DO, Izmailov AA. Immunotherapeutic options for management of metastatic cervical cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-446>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин, занимая четвертое место после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого. По оценкам GLOBOCAN 2020, во всем мире было зарегистрировано приблизительно 604 000 новых случаев рака шейки матки и 342 000 смертей [1]. Частота РШМ после лечения дисплазии составляет менее 1%, а смертность – менее 0,5% [2]. Тенденция к росту заболеваемости в развивающихся странах объясняется ранним началом половой жизни, определенным сексуальным поведением, таким как большое число половых партнеров, ранний возраст первого полового акта, нечастое использование презервативов, множественные беременности, инфекции, ассоциированные с хламидиозом, а также иммуносупрессия при ВИЧ, которая связана с более высоким риском заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3]. Подсчитано, что 10–15% женщин имеют онкогенные типы ВПЧ [4]. Таким образом, вирус папилломы человека является одним из этиологических факторов развития РШМ.

Тактика лечения РШМ в значительной степени зависит от распространенности процесса, но при этом применение стандартных методов лечения позволяет достичь высокую 5-летнюю выживаемость, что при метастазах достигает лишь 20%, а при ранних стадиях заболевания 90% и более [5, 6]. Если при ранних стадиях РШМ хирургические методы лечения в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией позволяют достичь длительного контроля над заболеванием, то при метастатическом процессе возможности терапии ограничиваются противоопухолевой лекарственной терапией [7–10]. Низкие показатели общей выживаемости (ОВ) и выраженные побочные эффекты от применения стандартных методов химиотерапии требуют разработку новых химиопрепаратов для лечения распространенного РШМ. На фоне успехов в разработке инновационных противоопухолевых препаратов активно внедряются ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), которые поменяли парадигму лечения ЗНО и дают надежду на улучшение результатов лечения РШМ.

ИКТ PD-1 и CTLA-4 при РШМ могут рассматриваться как одна из эффективных опций. Известно, что при различных злокачественных новообразованиях ИКТ позволяют достичь длительного контроля над заболеванием [11, 12]. При терапии распространенного РШМ значительное улучшение по контролю над заболеванием было продемонстрировано по результатам применения пембролизумаба в клиническом исследовании KEYNOTE-158. В данное исследование было включено 98 пациенток с ранее леченным распространенным РШМ, которые до прогрессии заболевания каждые 3 нед. получали пембролизумаб в дозе 200 мг. При этом у 82 пациенток в опухолевых тканях была определена PD-L1-позитивная экспрессия. Частота объективных ответов (ЧОО) в данном исследовании составила 12,2%. Следует отметить, что у всех

пациенток с полным и частичным ответом определен PD-L1-положительный статус опухоли. Таким образом, предиктором ответа на иммунотерапию пембролизумабом является позитивный PD-L1-статус. В последующем у пациенток с РШМ ингибиторы PD-L1/PD-1 показали многообещающие результаты в отношении достижения ЧОО [13]. У пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ в дальнейших клинических исследованиях ниволумаб и пембролизумаб продемонстрировали свою эффективность и удовлетворительную переносимость [13, 14].

В следующее исследование III фазы KEYNOTE-826 включались пациентки с рецидивирующим и метастатическим РШМ в соотношении 1:1 для терапии пембролизумабом (200 мг) или плацебо в комбинации с химиотерапией [15]. В исследование было включено 617 пациенток, у которых оценивались первичные конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ. У 548 пациенток (*рис. 1*) с положительным результатом PD-L1 медиана ВБП составила 10,4 мес. в группе пембролизумаба и 8,2 мес. в группе плацебо (коэффициент риска прогрессирования заболевания или смерти – 0,62; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] от 0,50 до 0,77; $P < 0,001$).

У 617 пациентов в общей популяции, получавших лечение, ВБП составила 10,4 мес. и 8,2 мес. соответственно (отношение рисков 0,65; 95% ДИ 0,53–0,79; $P < 0,001$). У 317 пациентов с положительным результатом экспрессии PD-L1, равным 10 или более, ВБП составила 10,4 мес. и 8,1 мес. соответственно (отношение рисков 0,58; 95% ДИ 0,44–0,77; $P < 0,001$). ОВ через 24 мес. составила 53,0% в группе пембролизумаба и 41,7% – в группе плацебо (отношение риска смерти 0,64; 95% ДИ от 0,50 до 0,81; $P < 0,001$); 50,4% и 40,4% (отношение рисков 0,67; 95% ДИ 0,54–0,84; $P < 0,001$), а также 54,4% и 44,6% (отношение рисков 0,61; 95% ДИ 0,44–0,84; $P = 0,001$) соответственно.

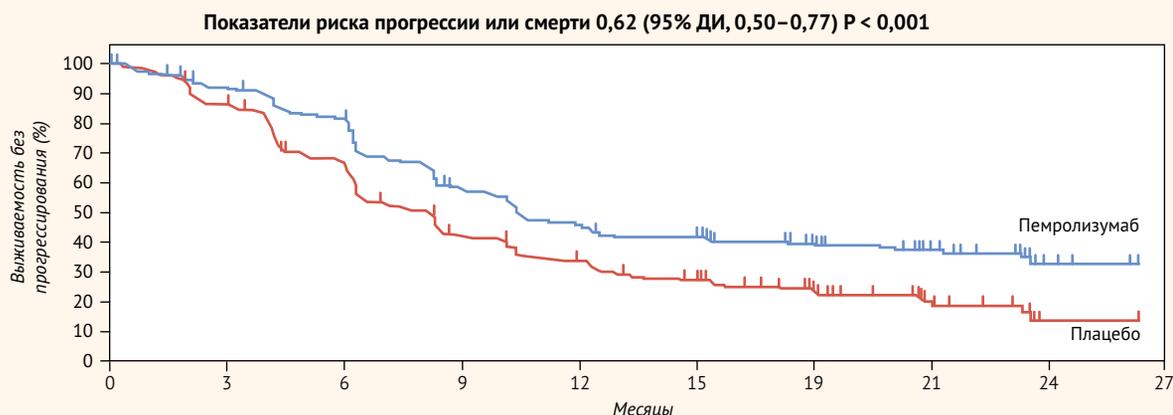
На *рис. 1* продемонстрировано преимущество комбинации химиотерапии и пембролизумаба при РШМ.

В этом исследовании достигнуты все первичные конечные точки. Все кривые ВБП и ОВ начали расходиться примерно через месяц и продолжали расходиться с течением времени в пользу пациентов, получающих пембролизумаб.

1 ноября 2023 г. в *Journal of Clinical Oncology* опубликованы финальные данные по ОВ пациенток в исследовании KEYNOTE-826. При медиане наблюдения 39,1 мес. в общей популяции пациенток отмечено достоверное увеличение медианы ОВ – 26,4 мес. в группе пембролизумаба против 16,8 мес. в группе плацебо (HR 0,63; 95% ДИ 0,52–0,77). Дополнительный анализ показал выигрыш только в PD-L1+ (CPS > 1) популяции пациенток – HR 0,63 (95% ДИ 0,45–0,86), в то время как PD-L1-негативные пациентки не выигрывали от применения пембролизумаба (HR 0,87; 95% ДИ 0,50–1,52) [16].

С целью улучшения возможности контроля над заболеванием продолжают исследования других ингибиторов PD-1 и PD-L1 как в качестве монотерапии, а также как часть комбинированной терапии РШМ: атезолизумаб, бальстиламаб, камрелизумаб, цемиплимаб и ниволумаб [17–25].

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациенток с раком шейки матки с PDL-1 CPS более 1% [16]
- **Figure 1.** Progression-free survival in female patients with PDL1-positive cervical cancer (CPS >1%) [16]



Риск прогрессии и смерти

Пембролизумаб	273	238	208	143	112	101	66	34	10	0
Плацебо	275	229	170	103	81	63	38	13	1	0

Среди ИКТ для лечения метастатического РШМ основным препаратом, показавшим свое преимущество перед стандартными методами лечения, является пембролизумаб.

В свою очередь, биотехнологическая компания BIOCAD получила регистрационное удостоверение Минздрава РФ на биоаналог препарата пембролизумаб с торговым наименованием Пемброриа®, – информация об этом размещена 2 декабря на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС). Ниже мы приводим клиническое наблюдение эффективности препарата Пемброриа® у пациентки с метастатическим РШМ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка считает себя больной с сентября 2016 г., когда впервые был выявлен инвазивный РШМ. 27.09.2016 г. в РКОД выполнена диатермоконизация шейки матки. Диагноз верифицирован морфологически как плоскоклеточная карцинома.

По данным проведенного обследования (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) определена распространенность заболевания.

Таким образом, установлен первичный диагноз: «Рак шейки матки ст. IIB T2BN0M0».

В период с 7.11.2016 по 29.12.2016 г.: химиолучевое лечение – ДЛТ 46 Гр, внутриволостная ЛТ 50 Гр. Три инфузии цисплатина по 50 мг, суммарная доза 150 мг как радиосенсибилизация.

В основу выбора тактики лечения легли разработанные методы лучевой терапии (ЛТ), среди которых большинство подходов использовано совместно с химиотерапией в качестве различных комбинаций [26–34].

Прогрессия заболевания констатирована с июля 2017 г., когда по данным МРТ выявлено наличие рецидивной опухоли в малом тазу с вовлечением мочевого пузыря, прямой кишки и прорастанием до стенок таза.

В настоящее время на IVA-стадии РШМ, при которой поражается мочевой пузырь и/или прямая кишка, единственной хирургической операцией после неoadьювантной химиолучевой терапии является экзентерация органов малого таза [35]. Хотя радикальная хирургия и лучевая терапия представляют собой эффективные методы лечения, у трети пациентов на всех стадиях вместе взятых развивается прогрессирующее или рецидивирующее заболевание, наиболее частым местом рецидива которых является область малого таза [35]. Частота рецидивов рака шейки матки колеблется от 11 до 22% при Ib-IIa-стадиях по FIGO и от 28 до 64% – при IIb-IVa-стадиях по FIGO [35]. При рецидивирующем раке шейки матки повторная лучевая терапия на те же анатомические участки противопоказана, а химиотерапия больше не эффективна из-за отсутствия васкуляризации [36]. Единственным методом радикального лечения остается экзентерация органов малого таза. В 1948 г. А. Brunschwig опубликовала первую серию работ по удалению органов малого таза с высокой послеоперационной летальностью [37].

Таким образом, 29.11.2017 г. пациентке произведена экзентерация органов малого таза с формированием илио-кондуита по Брикеру, сигмостомия. Морфологически установлено наличие плоскоэпителиального неороговевающего рака шейки матки с прорастанием в тело матки, мочевого пузыря, явлениями распада. Послеоперационный период без осложнений, пациентка была выписана на 12-е сут. из стационара. До 2022 г. пациентка находилась на динамическом наблюдении.

По данным контрольного обследования от 11.12.2022 г. прогрессия заболевания. По данным МРТ выявлены конгломераты внутритазовых лимфоузлов, включая запирающие справа размерами 38 x 47 мм, которые были расценены как таргетные (рис. 2).

На момент прогрессирования заболевания пациентка предъявляла жалобы на слабость, болевой синдром, купирующийся трамадолом. Статус по ECOG составлял 2 балла.

Пациентке проведено ИГХ-исследование опухолевого материала, выявлено наличие экспрессии PDL1 более 1% по данным анализа с антителом 22C3. Согласно инструкции к препарату Пемброриа® было решено начать системную химиотерапию в следующем режиме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC5 и пембролизумаб в дозе 200 мг один раз в три недели.

На фоне проводимой терапии после второго курса отмечены следующие нежелательные явления: анемия III ст., лейкопения II ст., нейтропения II ст. По поводу анемии потребовалось проведение гемотрансфузии в условиях стационара в объеме двух доз эритроцитарной взвеси. После купирования нежелательных явлений пациентка продолжила терапию пембролизумабом и цитостатиками. Иммуноопосредованных нежелательных явлений на тот момент выявлено не было.

После третьего курса проведено контрольное МРТ-исследование. Отмечен регресс таргетного очага до 23 x 8 мм (рис. 3). Констатирован частичный ответ по критериям iRECIST. Решено продолжить химиотерапию до 6 курсов с последующей монотерапией пембролизумабом. Во время лечения в клинических анализах крови отмечалась анемия до I ст., тромбоцитопения I ст., по этому поводу были выполнены подкожные инъекции

дарбопоэтина 500 мкг; нейтропения II ст. купировалась введением лейкостима 3,6 мкг/мл.

После шестого курса терапии цитостатики отменены, пациентка продолжила монотерапию пембролизумабом по 200 мг один раз в три недели. На фоне терапии отмечены явления гипотиреоза II ст., пациентка начала заместительную терапию L-тироксином по 75 мг в сутки. Отмена пембролизумаба не проводилась. На контрольной МРТ после 10 мес. терапии опухолевый конгломерат в правой запирающей ямке не определяется, констатирован полный ответ (рис. 4).

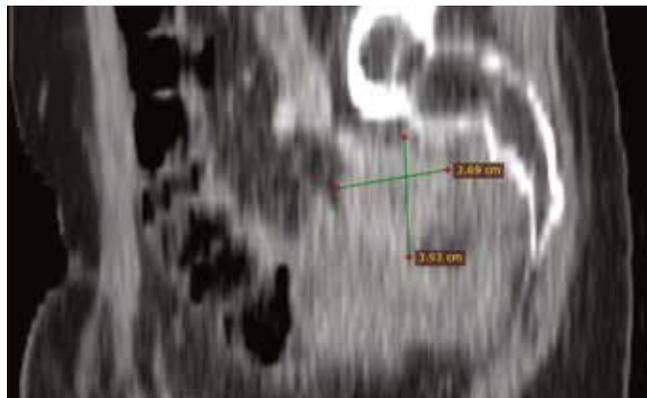
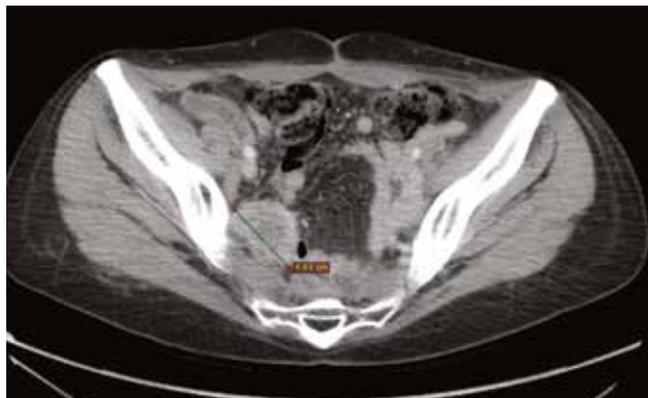
На данный момент пациентка получает терапию только пембролизумабом в монорежиме. Отмечается удовлетворительная переносимость, нежелательных явлений и серьезных клинически значимых явлений не отмечается. Данное лечение планируется до прогрессии основного заболевания или непереносимой токсичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

РШМ остается одним из распространенных опухолевых заболеваний у женщин. Он составляет 9,8% всех неоплазий у женщин. Выживаемость с данным диагнозом зависит от распространенности процесса и правильного

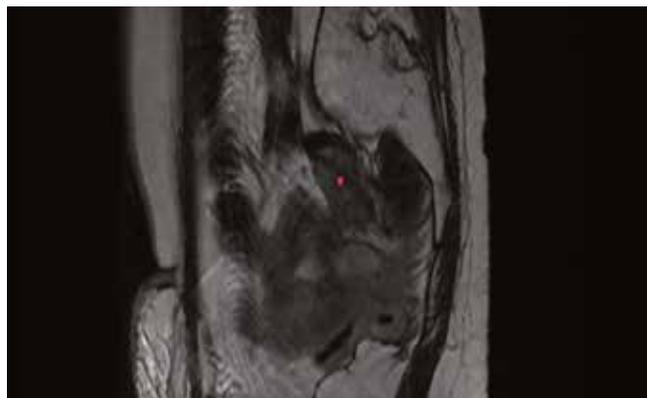
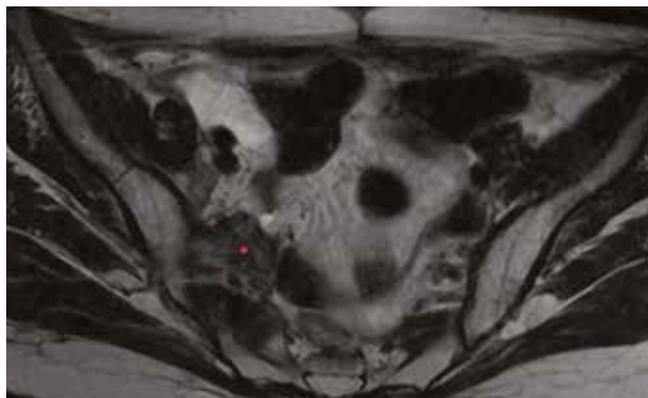
● **Рисунок 2.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза. Конгломерат метастатических лимфоузлов запирающей справа, 38 x 47 мм

● **Figure 2.** Pelvic floor magnetic resonance imaging. Right-sided conglomerate metastatic obturator lymph nodes, 38 x 47 mm

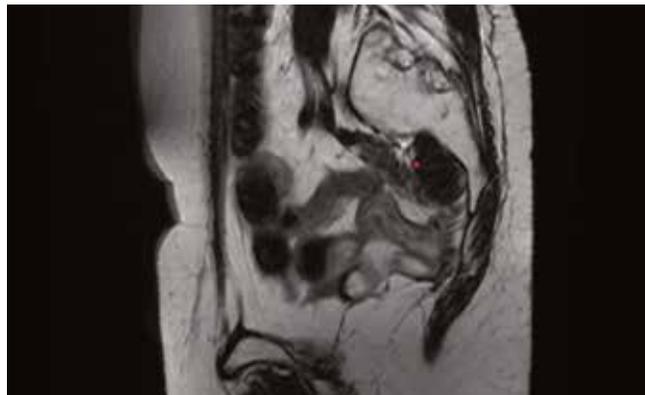
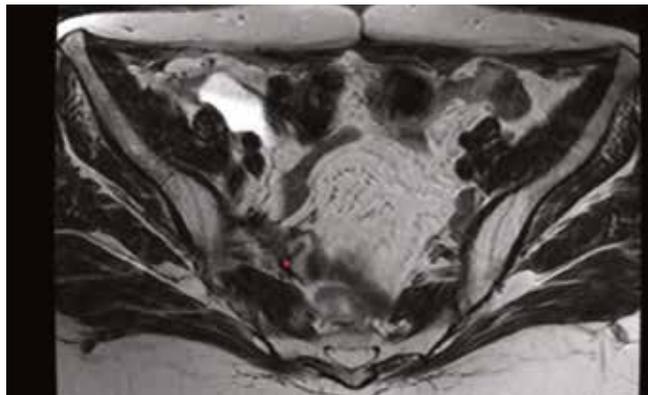


● **Рисунок 3.** Контрольная магнитно-резонансная томография органов малого таза после трех курсов терапии. Конгломерат метастатических лимфоузлов запирающей справа, 23 x 18 мм

● **Figure 3.** Check-up pelvic floor magnetic resonance imaging after three courses of therapy. Right-sided conglomerate metastatic obturator lymph nodes, 23 x 18 mm



- **Рисунок 4.** Контрольная магнитно-резонансная томография органов малого таза после 10 мес. терапии. Конгломерат метастатических лимфоузлов запирающих справа не определяется
- **Figure 4.** Check-up pelvic floor magnetic resonance imaging after 10-month therapy. No right-sided conglomerate metastatic obturator lymph nodes were found



подхода к лечению [38]. В приведенном клиническом наблюдении локальный метод лечения, такой как химиолучевая терапия, не привел к ожидаемому результату. Частота рецидивов РШМ после проведенной лучевой терапии зависит от стадии заболевания и колеблется от 11 до 22% при Ib-IIa-стадиях по FIGO и от 28 до 64% – при IIb-IVa-стадиях по FIGO [35]. В приведенном наблюдении стадия заболевания на момент установления диагноза была IIb по FIGO и риск прогрессии был значителен.

Прогрессия была констатирована через 7 мес. после окончания лучевой терапии. С учетом локального рецидива и отсутствия отдаленных метастазов пациентке было предложено хирургическое лечение в объеме эвисцерации малого таза. В одном из исследований, посвященных эвисцерации малого таза при РШМ, продемонстрированы следующие результаты: медиана ОВ составила 28,5 мес. (диапазон – 9–96 мес.), а медиана безрецидивной выживаемости – 23 мес. (диапазон – 4–96 мес.). Пятилетняя ОВ и безрецидивная выживаемость составили 48% и 40% соответственно.

Рецидив заболевания у пациентки после эвисцерации органов малого таза был зарегистрирован через 63 мес. Вариантом выбора лечебной тактики явилась системная терапия. В исследовании III фазы для рецидивирующего или метастатического РШМ было продемонстрировано преимущество добавления пембролизумаба к химиотерапии на основе препаратов платины. После 10 мес. терапии у пациентки зарегистрирован полный ответ. В регистрационном исследовании процент пациентов с подтвержденным ответом, согласно обзору

исследователей, был выше в группе пембролизумаба, чем в группе плацебо, среди пациентов с CPS, равным 1 или более (68,1% против 50,2%) [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире РШМ продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин, занимая четвертое место после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого. Подходы к лечению и результаты терапии у пациенток в значительной степени зависят от стадии заболевания на момент постановки диагноза. В приведенном клиническом наблюдении пациентка прогрессировала после химиолучевой терапии и перенесла эвисцерацию органов малого таза. При прогрессировании заболевания после эвисцерации органов малого таза пациентке проведено 6 курсов химиотерапии на основе препаратов платины и иммунотерапии препаратом пембролизумаб. Достигнут полный ответ. В приведенном наблюдении анти-PD1-терапия метастатического РШМ позволила достичь полной ремиссии заболевания. Отмечен контроль нежелательных явлений и улучшение общего состояния пациентки. Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует эффективность терапии препаратом Пемброриа® у пациенток с распространенным РШМ.



Поступила / Received 18.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2023
Принята в печать / Accepted 11.11.2023

Список литературы / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaides E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 1997;349(9057):978–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08295-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08295-5).
3. Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer*. 1997;71(2):159–165. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9139836>.
4. Vaisy A, Lotfinejad S, Zhian F. Risk of cancer with combined oral contraceptive use among Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(14):5517–5522. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.14.5517>.
5. Ferrall L, Lin KY, Roden RBS, Hung CF, Wu TC. Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2021;27(18):4953–4973. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2833>.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.

7. Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ*. 2007;335(7623):765–768. <https://doi.org/10.1136/bmj.39337.615197.80>.
8. Šarenac T, Mikov M. Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:484. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00484>.
9. Mackay HJ, Wenzel L, Mileschkin L. Nonsurgical management of cervical cancer: locally advanced, recurrent, and metastatic disease, survivorship, and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e299–309. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e299.
10. Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma – current status. *Chin J Cancer Res*. 2018;30(2):209–221 <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.04>.
11. Callahan MK, Flaherty CR, Postow MA. Checkpoint Blockade for the Treatment of Advanced Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:231–250. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5_9.
12. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2013;73(6):1733–1741. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2384>.
13. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.01265>.
14. Woelber L, Mathey S, Prieske K, Kuerti S, Hillen C, Burandt E et al. Targeted Therapeutic Approaches in Vulvar Squamous Cell Cancer (VSCC): Case Series and Review of the Literature. *Oncol Res*. 2021;28(6):645–659. <https://doi.org/10.3727/096504020X16076861118243>.
15. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.
16. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023;JCO2300914. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00914>.
17. Friedman CF, Snyder Charen A, Zhou Q, Carducci MA, Buckley De Meritens A, Corr BR et al. Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001126. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001126>.
18. O'Malley DM, Oaknin A, Monk BJ, Selle F, Rojas K, Gladieff L et al. Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;163(2):274–280. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.018>.
19. Lan C, Shen J, Wang Y, Li J, Liu Z, He M et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Patients With Advanced Cervical Cancer (CLAP): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4095–4106. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01920>.
20. Rischin D, Gil-Martin M, González-Martin A, Braña I, Hou JY, Cho D et al. PD-1 blockade in recurrent or metastatic cervical cancer: Data from cemiplimab phase I expansion cohorts and characterization of PD-L1 expression in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2020;159(2):322–328. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.026>.
21. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG3016/ENGOT-cx9: interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(7):940–941. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)01147-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01147-9/fulltext).
22. Naumann RW, Hollebécque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger 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(31):2825–2834. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00739>.
23. Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, Lopez-Picazo JM, Lao C, Bang Y-J et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: results from CheckMate 358. *Ann Oncol*. 2019;30(5):898–899. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)60419-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60419-9/fulltext).
24. Tamura K, Hasegawa K, Katsumata N, Matsumoto K, Mukai H, Takahashi S et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: Multicenter, open-label phase 2 trial. *Cancer Sci*. 2019;10(9):2894–2904. <https://doi.org/10.1111/cas.14148>.
25. Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002). *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):161–166. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.034>.
26. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol*. 1994;54(3):307–315. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1215>.
27. Tabata T, Takeshima N, Nishida H, Hirai Y, Hasumi K. A randomized study of primary bleomycin, vincristine, mitomycin and cisplatin (BOMP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in stage IIIB and IVA squamous cell carcinoma of the cervix. *Anticancer Res*. 2003;23(3C):2885–2890. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12926129>.
28. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol*. 1992;46(2):176–181. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90251-d](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90251-d).
29. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirisilpa A, Wong F, Azhar T et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):444–451. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.2.444>.
30. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V et al. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):506–513. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5179>.
31. Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, Teixeira JC, de Souza GA, Sarian LO. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):542–547. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.1205>.
32. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasat Y, Tangkarat S, Visetsiri E. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1226–1232. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04405-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04405-x).
33. Wang S, Zhang DS, Pan T, Liu S, Wang MK. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. *Chin J Cancer*. 2010;29(11):959–963. <https://doi.org/10.5732/cjc.010.10186>.
34. Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, Bruzzi P, Rosso R, Franzone P et al. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol*. 1994;17(4):294–297. <https://doi.org/10.1097/00000421-199408000-00003>.
35. Sardain H, Lavoué V, Foucher F, Levêque J. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(4):315–329. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.01.004>.
36. Marnitz S, Köhler C, Müller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1023–1030. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.06.027>.
37. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer*. 1948;1(2):177–183. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18875031>.
38. Меньшиков КВ, Липатов ОН, Султанбаев АВ, Измайлов АА, Мусин ШИ, Ахметгареева КТ. Клинический случай иммунотерапии метастатического рака шейки матки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(6):93–97. Режим доступа: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2020.pdf.
Menshikov KV, Lipatov ON, Sultanbaev AV, Izmailov AA, Musin ShI, Akhmetgareeva KT. A Clinical case of immunotherapy of metastatic cervical cancer. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(6):93–97. Available at: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2020.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

Концепция и дизайн исследования – К.В. Меньшиков

Написание текста – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

Сбор и обработка материала – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Обзор литературы – **Н.И. Султанбаева**

Перевод на английский язык – **Д.О. Липатов**

Анализ материала – **К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, В.А. Чащин**

Статистическая обработка – **И.А. Меньшикова**

Редактирование – **Д.О. Липатов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Султанбаев, А.А. Измаилов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin**

Study concept and design – **Konstantin V. Menshikov**

Text development – **Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev Shamil I. Musin**

Collection and processing of material – **Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova**

Literature review – **Nadezda I. Sultanbaeva**

Translation into English – **Danila O. Lipatov**

Material analysis – **Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin**

Statistical processing – **Irina A. Menshikova**

Editing – **Danila O. Lipatov**

Approval of the final version of the article – **Alexander V. Sultanbaev, Adel A. Izmailov**

Информация об авторах:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, ул. проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Чащин Александр Владимирович, врач-онколог хирургического отделения №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-4428-8360>; kmenshikov80@bk.ru

Липатов Данила Олегович, студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Измаилов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Aleksandr V. Chashchin, Oncologist of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4428-8360>; kmenshikov80@bk.ru

Danila O. Lipatov, Student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, October Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru