

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-74-80

Цитирование: Орлова Р.В., Тюкавина Н.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Халиков А.Д. Случай использования ингибитора контрольных точек у больной раком шейки матки в реальной клинической практике. Злокачественные опухоли. 2019;9(2):74–80

СЛУЧАЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У БОЛЬНОЙ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Р.В. Орлова¹, Н.В. Тюкавина², М.И. Глузман^{1,2}, А.Э. Протасова^{1,3}, Г.А. Раскин^{1,4}, А.Д. Халиков³

1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

2. СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия

3. Клиника репродуктивной медицины ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

4. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Стандартом лечения IVB стадии рака шейки матки является паллиативная лекарственная терапия в комплексе с циторедуктивными операциями при наличии резектабельных очагов. Основа противоопухолевой терапии — двухкомпонентные режимы с включением препаратов платины и таксанового ряда. Вирус-ассоциированный этиопатогенетический механизм развития рака шейки матки является предиктором высокой эффективности иммунотерапии, в связи с чем в 2018 году FDA одобрила применение анти-PD1 препарата в лечении больных данной группы. В статье приведены литературные сведения о методах лечения распространенного рака шейки матки, и представлен клинический случай торпидного течения заболевания, в лечении которого применялись все существующие на сегодняшний день терапевтические опции, в том числе ингибиторы контрольных точек.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб

Введение

По данным статистики 2018 года, в мире ежегодно регистрируется более 570 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ) и 311 000 смертей от этого заболевания [1]. Такая высокая распространенность и летальность обусловлены, в первую очередь, отсутствием национальных систем профилактики, скрининга, а также доступа к адекватной медицинской помощи в развивающихся странах. Наиболее часто РШМ выявляется в возрасте от 35 до 44 лет, нередко у женщин с иммунодефицитными состояниями, никотин-зависимых и с низким социально-культурным статусом [2]. В это же время в США встречаемость и смертность от РШМ в последнее время снижается, что связано с широким внедрением вакцинации от вируса папилломы человека (ВПЧ) [3].

На ранних стадиях РШМ возможно радикальное лечение хирургическим методом с или без удаления лимфатических коллекторов, придатков матки и адьювантного лечения. При желании пациентки сохранить фертильность возможно проведение радикальной трахелэктомии с лимфодиссекцией (IB1 стадия, опухоль ≤ 2 см). Местно-распространенные формы РШМ (IB2 — IVA) могут быть излечены с помощью химиолучевой терапии и высокодозной брахитерапии [4].

Несмотря на успехи первичной профилактики и лечения ранних форм РШМ, у части пациенток наблюдается прогрессирование опухолевого процесса. При развитии местного рецидива (в куполе влагалища) после первичного радикального лечения прогноз более благоприятный по сравнению с теми пациентами, у которых рецидив вовлекает стенки малого таза [5, 6]. Это связано с тем, что наличие инвазии опухоли в боковую стенку таза является противопоказанием к экзентерации малого таза. Для такой когорты больных системная лекарственная терапия является единственной опцией лечения [7, 8].

С 1980 по 2009 год Гинекологическая Онкологическая Группа Национального Института Рака США провела 8 исследований III фазы, оценивающих эффективность различных химиопрепаратов. Наиболее значимыми стали результаты исследования GOG-204, после завершения которого режим цисплатин + паклитаксел, признан стандартом лечения больных РШМ [9]. При этом стоит отметить, что частота объективного ответа (ОО) была невысока, регрессия продолжалась недолго, пациентки быстро прогрессировали, у них ухудшались качество жизни и общее состояние, и смерть наступала в среднем через 7–12 месяцев. Кроме того, активное использование цисплатина в качестве компонента химиолучевой терапии нередко приводит к развитию

цисплатин-резистентных рецидивов, что вынуждает искать другой, не платиновый, режим химиотерапии [10]. В исследовании GOG-204 продемонстрировано отсутствие различий в эффективности схем, содержащих топотекан/паклитаксел/винорельбин/гемцитабин и цисплатин [9].

Увеличение общей выживаемости пациенток при дообавлении антиангиогенного препарата Бевацизумаба к стандартной полихимиотерапии с 13,3 до 17 месяцев без значимого ухудшения качества жизни убедительно доказано в исследовании III фазы GOG-240 [11]. По итогам данной работы FDA в 2014 году зарегистрировал распространенный РШМ в качестве одного из показаний к применению бевацизумаба, что открыло необходимость поиска большей индивидуализации в лечении этой группы больных с применением таргетных и иммуноонкологических препаратов.

Уникальность рака шейки матки

Одним из главных отличий РШМ от других онкогенетических заболеваний является раскрытие этиопатогенетического механизма развития опухоли. Вирион ВПЧ представляет из себя сферической формы капсид с кубическим типом симметрии, построенный из 72 капсомеров. Геном ВПЧ представлен циклически замкнутой двухнитевой ДНК с молекулярной массой 3–5 МД, с 8 000 пар нуклеотидов. В настоящий момент идентифицировано около 170 генотипов ВПЧ, из которых на 16 и 18 подтипы приходится более 70% случаев инвазивного РШМ [12].

Протеины L1 и L2, входят в состав вирусного капсида. L1 — главный капсидный протеин; формирует капсомеры и капсиды, взаимодействует с L2 и с клеточными рецепторами; кодирует нейтрализующие эпитопы. L2 — малый капсидный протеин; взаимодействует с ДНК, может взаимодействовать и с клеточными рецепторами; кодирует нейтрализующие эпитопы. Эти белки редко экспрессируются инфицированными базальными эпителиальными клетками и поэтому не являются терапевтическими мишенями [13].

Онкопротеины E6 и E7 обычно гиперэкспрессированы в ВПЧ-ассоциированных опухолях, обуславливая взаимодействие с генами-супрессорами p53 и pRb, что способствует нарушению местного клеточного иммунитета, развитию иммунодепрессированного микроокружения и приводит к персистенции инфекции и дальнейшей вирусной интеграции. Как показывают исследования Yang и соавторов, экспрессия в цервиксе PD-1 и PD-L1 на Т-лимфоцитах и дендритных клетках компрометирует защиту и способствует толерантности иммунокомпетентных клеток при хронических вирусных инфекциях [14]. Эти явления объясняются тем, что связывание лиганда PD-L1 с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах снижает пролиферацию последних и может вызывать их апоптоз [14]. В связи с этим, у таких пациенток отмечается повышенный риск развития персистенции ВПЧ

и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Экспрессия PD-L1 и PD-L2 на клетках плоского эпителия шейки матки и вульвы в среднем обнаруживается у 67% пациенток [15].

Анализ данных Атласа Ракового Генома (TCGA), который в том числе включал гены PD-1, PD-L1 и CD8A в качестве иммунологических маркеров, показывает, что РШМ кластеризуется с теми опухолями, в лечении которых ингибиторы контрольных точек уже продемонстрировали улучшение выживаемости в рандомизированных исследованиях III фазы [16]. Это опухоли головы и шеи, немелкоклеточный рак легких (плоскоклеточный и аденогенный), почечно-клеточный рак и меланома кожи. В исследовании I/II фазы CHECKMATE-358 эффективность ниволумаба 240 мг каждые 14 дней изучалась в группе метастатических и рецидивных ВПЧ-ассоциированных опухолей, куда входило 19 больных РШМ и 6 — раком вульвы. Объективные ответы получены только у больных РШМ, при этом у 1 пациентки отмечен полный регресс, а у 4 — частичный регресс длительностью более 6 месяцев [17]. В настоящий момент проводится исследование II фазы NRG-GY002, включающее пациенток с IVB стадией РШМ, получающих ниволумаб [18].

В исследовании IV фазы KEYNOTE-028 включены 20 различных групп пациентов, получающих пембролизумаб по поводу PD-L1 позитивных солидных опухолей. В группе РШМ, состоящей из 24 женщин, было отмечено развитие ОО у 17% с медианой длительности ответа 5,4 месяца. У всех пациентов наблюдалась хорошая переносимость данной терапии [19]. В настоящий момент проводится исследование II фазы KEYNOTE-158, включающее только больных РШМ [20]. При медиане периода наблюдения 11,7 месяцев из 77 больных ОО отмечен у 14,3%, включая полный регресс (2,6%). У 91% ответивших на лечение эффект длился более 6 месяцев. При подгрупповом анализе было выявлено, что все ОО развились у пациенток с гиперэкспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1). На основании этого исследования в июне 2018 года FDA (а с марта 2019 года и Росздравнадзор) одобрила применение пембролизумаба при метастатическом РШМ после химиотерапии, опухоль которых экспрессирует PD-L1 (CPS ≥ 1) [21].

Ниже представлен собственный опыт лечения пациентки с распространенным РШМ с использованием иммуноонкологических препаратов.

Описание клинического случая

Пациентка О., 72 лет. В 1995 г. — в возрасте 48 лет установлен РШМ и выполнена экстирпация матки с правыми придатками. Гистологическое заключение — плоскоклеточный неороговевающий рак, инвазия 0,1–0,2 см, что соответствует IA стадии. Учитывая крайне низкий риск регионарного и системного распространения болезни, пациентка была оставлена под наблюдение.

Клинические случаи

В 2006 г. выявлено кистозное образование левого яичника, по поводу чего выполнено лапароскопическая аднексэктомия слева, адгезиолизис брюшной полости. Гистологическое заключение — цистаденома яичника без пролиферации.

В 2007 г. на фоне отсутствия клинических признаков заболевания, при контрольном обследовании обнаружено солидное новообразование, распространяющееся по боковой стенке малого таза. 13.07.2007 выполнена эксплоративная лапаротомия, биопсия образования. Опухоль удалить не удалось из-за высокого риска повреждения прилегающих сосудов. Гистологическое заключение — высокодифференцированный плоскоклеточный рак. Системная терапия не проводилась.

В 2011 г. больная обратилась за медицинской помощью в связи с появлением болей и отека левой нижней конечности. Выявлен продолженный рост образования с прорастанием в левую поясничную мышцу и левую прямую мышцу живота, выполнено полное циторедуктивное вмешательство (R0).

С 2012 г. по данным МРТ определялись множественные депозиты в паховые лимфатические узлы, местный рецидив в области боковой стенки малого таза слева с вовлечением левой поясничной мышцы и левой прямой мышцы живота. Учитывая, удовлетворительное состояние больной, отсутствие клинических признаков заболевания, противоопухолевое лечение не проводилось.

С 2014 года пациентка начала отмечать периодическое появление болей в животе. 13.06.2014 выполнен адгезиолизис, иссечение метастаза в брыжейке поперечной ободочной кишки, брюшной стенки, удаление тазовых лимфатических узлов слева, маркировка клипсами опухоли и зон резидуальных метастазов. 21.07.2014–29.08.2014 проведен курс ХЛТ на малый таз (цисплатин, 6 еженедельных введений, СОД 50,4 Гр). 11.11.2014 выполнена резекция остаточной опухоли, реконструкция брюшной стенки

сетчатым эндопротезом. Объем вмешательства составил полную циторедукцию (R0).

В октябре 2015 г. при КТ выявлено патологическое образование передней брюшной стенки, забрюшинного пространства слева, параколитической клетчатки, метастазы в правой доле печени, селезенке, лимфаденопатия брюшной полости, забрюшинного пространства. В НМИЦ им. В.А. Алмазова с 21.10.2015 по 07.01.2016 впервые за весь период течения опухолевого процесса (21 год — с 1995 г.) проведено 4 цикла 1 линии системной полихимиотерапии по схеме гемцитабин + паклитаксел + бевацизумаб. Лечение сопровождалось развитием широкого спектра осложнений 3–4 степени (астения, тошнота, нейтропения). В конце декабря 2015 года пациентка отметила покраснение кожи живота, боль, повышение температуры тела до 40°С. 12.01.2016 по экстренным показаниям выполнена лапаротомия, иссечение распадающегося опухолевого конгломерата передней брюшной стенки, резекция тонкой кишки, пластика передней брюшной стенки коллагеном. Поддерживающая терапия бевацизумабом после такого обширного вмешательства не проводилась ввиду высокого риска несостоятельности межкишечных анастомозов, развития перфорации полого органа и кишечного-урогенитальных свищей. По разным данным вероятность подобных осложнений может достигать 15% [11]. С 01.2016 по 08.2017 пациентка находилась под динамическим наблюдением, отмечался умеренный рост метастатических очагов.

В августе 2017 г. обнаружено увеличение надключичного лимфатического узла слева. 10.08.2017 — эксцизионная биопсия, при гистологическом исследовании — метастаз плоскоклеточного рака. С 28.08.2017 по 14.09.2017 проведен курс ЛТ на надключичную область слева в СОД 39 Гр.

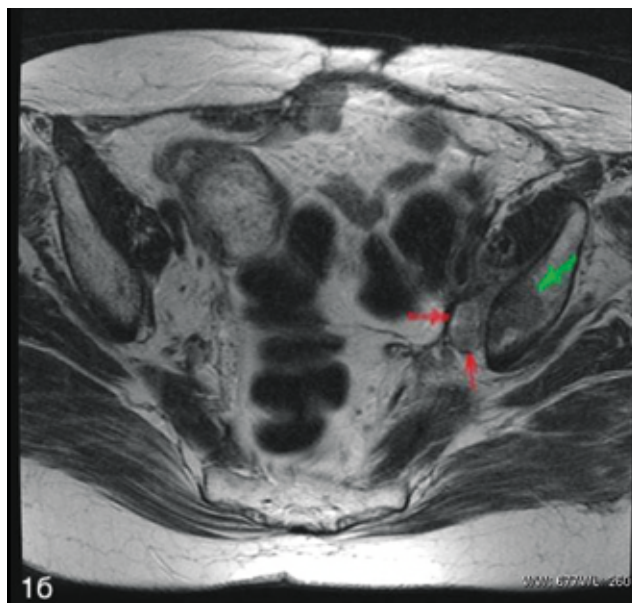
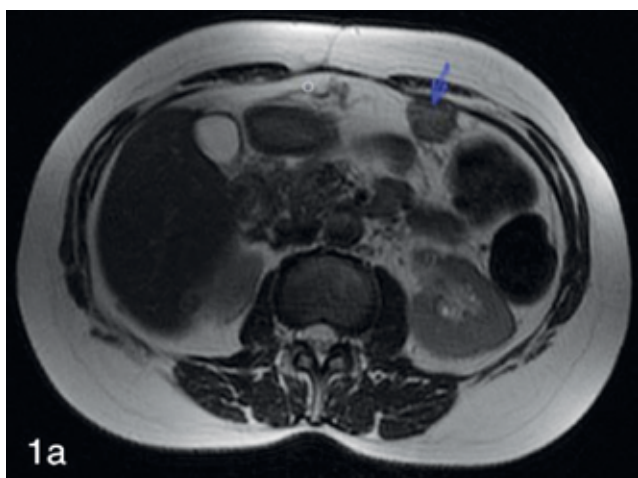


Рисунок 1 (а, б). МРТ органов брюшной полости и малого таза от 15.01.2018 г. **Рисунок 1а:** T2-ВИ, аксиальная плоскость. Патологическое образование по внутренней поверхности передней брюшной стенки (указано синей стрелкой), размерами 24х30 мм. **Рисунок 1б:** T2-ВИ, аксиальная плоскость. Инфильтрат в левой подвздошной области неправильной формы (указано красными стрелками). Патологический очаг в прилежащих отделах левой подвздошной кости (зеленая стрелка).

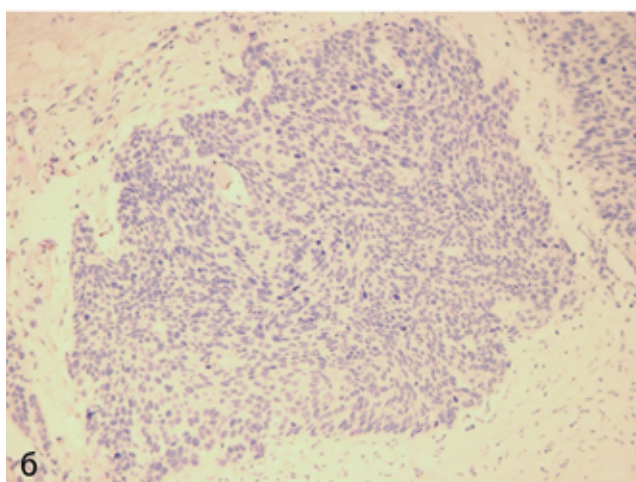
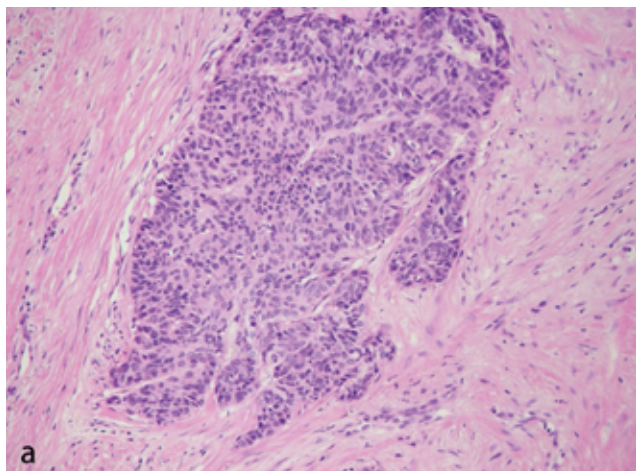


Рисунок 2 (а, б). Метастаз низкодифференцированного плоскоклеточного рака (а) с негативной реакцией на PD-L1 (б), X200.

При обследовании в январе 2018 года выявлено уплотнение легочной ткани по типу матового стекла в верхушке левого легкого, рост образований в передней брюшной стенке, левой подвздошной области, нижних отделах брюшной полости, верхних отделах малого таза, парааортальных и интраабдоминальных лимфатических узлов с вовлечением в процесс подвздошных сосудов (рис. 1). С целью поиска дополнительных предиктивных маркеров выполнена биопсия метастазов (рис. 2а). При иммуногистохимическом исследовании экспрессии PD-L1 не обнаружено (рис. 2б), однако в опухоли идентифицирован ВПЧ. Учитывая длительный анамнез заболевания, индолентное течение, признаки прогрессирования опухолевого процесса, тяжелую токсичность на фоне предыдущей химиотерапии, низкую эффективность химиопрепаратов 2-ой линии, удовлетворительное общее состояние больной, наличие признаков персистенции ВПЧ, принято решение о проведении иммунотерапии с использованием ингибиторов контрольных точек.

С 18.01.2018 начата иммунотерапия. На фоне лечения клинически значимых побочных явлений не отмечалось, терапию переносила удовлетворительно. При контрольных обследованиях в марте и июле по данным КТ органов грудной клетки и МРТ брюшной полости и малого таза отмечалась стабилизация заболевания. Всего выполнено 18 введений ниволумаба.

Тем не менее, при контрольном обследовании от 15.10.18 было выявлено увеличение размеров мезентериальных лимфоузлов, депозита в мягких тканях передней брюшной стенки, увеличение размера очага в левой подвздошной кости, появление новых депозитов в печени (рис. 3). Учитывая признаки прогрессирования про-

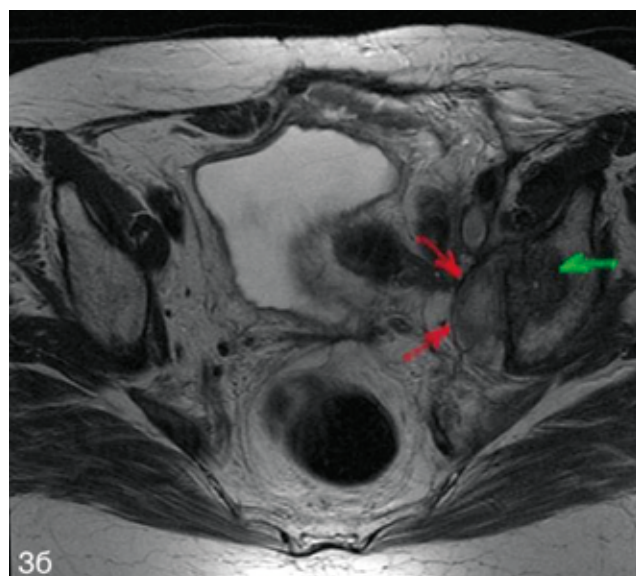
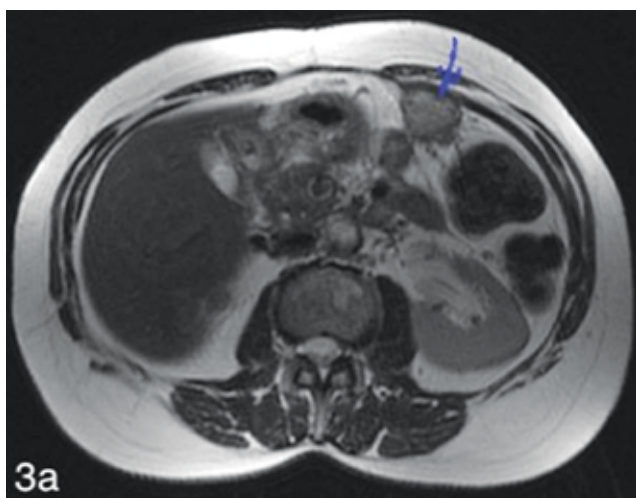


Рисунок 3 (а, б). МРТ органов брюшной полости и малого таза от 15.10.2018 г. **Рисунок 3а:** T2-ВИ, аксиальная плоскость. Увеличение размера образования передней брюшной стенки (указано синей стрелкой), размеры стали 30x34 мм. **Рисунок 3б:** T2-ВИ, аксиальная плоскость. Инфильтрат в левой подвздошной области увеличился, контуры его остаются четкими (красные стрелки). Патологический очаг в левой подвздошной кости увеличился, интенсивность сигнала очага изменилась (зеленая стрелка).

Клинические случаи

цесса, произведена смена линии терапии. С 17.10.2018 по 30.01.2019 проведено 5 циклов 3 линии системной противоопухолевой терапии по схеме капецитабин + бевацизумаб. На фоне лечения отмечено развитие ладонно-подошвенного синдрома 3 ст., диареи 3 ст., в связи с чем от дальнейшего проведения противоопухолевого лечения было решено воздержаться. В настоящий момент пациентка находится под наблюдением.

Заключение

В данном клиническом примере представлено редкое торпидное течение метастатического РШМ. При возникновении рецидивов болезнь удавалось контролировать путем

проведения радикальных циторедуктивных вмешательств и химиолучевой терапии, в результате чего длительное время пациентка наблюдалась, системная противоопухолевая терапия не проводилась. При выявлении нерезектабельных опухолевых очагов, сопровождающихся клиническими проявлениями, была предпринята попытка системной химиотерапии, которую пришлось досрочно прервать в связи с крайне плохой переносимостью. В то же время, проведение иммунотерапии позволило стабилизировать опухолевый процесс при сохраненном качестве жизни в течение 10 месяцев. Таким образом, при наличии индолентного течения заболевания, персистенции ВПЧ, плохой переносимости химиотерапии назначение иммунотерапии при IVB стадии РШМ представляется оправданным.

Информация об авторах

Марк И. Глузман, ассистент кафедры факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lok2008@list.ru

Рашида В. Орлова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Анна Э. Протасова, д.м.н., профессор кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», руководитель Центра онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: protasova1966@yandex.ru

Григорий А. Раскин, д.м.н., профессор кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», руководитель отдела патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rasking@list.ru

Нина В. Тюкавина, врач-онколог, заведующая онкологическим отделением СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tyukavina@yandex.ru

Азиз Д. Халиков, к.м.н., заведующий отделением МРТ и КТ клиники ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-74-80

For citation: Orlova R.V., Tyukavina N.V., Gluzman M.I., A.E. Protasova, Raskin G.A., Khalikov A.D. A case report of cervical cancer treated with a checkpoint inhibitor in a real-world clinical setting. *Malignant Tumours*. 2019;9(2):74–80 (In Russ)

A CASE REPORT OF CERVICAL CANCER TREATED WITH A CHECKPOINT INHIBITOR IN A REAL-WORLD CLINICAL SETTING

R.V. Orlova¹, N.V. Tyukavina², M.I. Gluzman^{1,2}, A.E. Protasova^{1,3}, G.A. Raskin^{1,4}, A.D. Khalikov³

1. Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

2. Municipal Hospital No. 40 of Kurortnyi District, St. Petersburg, Russia

3. Reproductive Medicine Clinic AVA-PETER LLC, St. Petersburg, Russia

4. Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia

Abstract: The treatment standard for stage IVB cervical cancer is palliative drug therapy combined with cytoreductive surgery used in the presence of resectable lesions. Anticancer therapy is based on two-component regimens that include platinum agents and taxanes. The virus-associated aetiology and pathogenesis of cervical cancer is a predictor of high efficacy of immunotherapy, which made the FDA approve an anti-PD1 agent for use in the treatment of these patients in 2018. The paper presents literature data on the treatment methods for advanced cervical cancer and a case report of indolent disease that was treated with all currently available therapeutic options, including checkpoint inhibitors.

Key words: cervical cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, nivolumab

Information about the authors

Mark I. Gluzman, Teaching Assistant, Chair of Faculty Surgery, Saint Petersburg State University, Oncologist, Municipal Hospital No. 40 of Kurortnyi District, St. Petersburg, Russia, e-mail: lok2008@list.ru

Rashida V. Orlova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Anna E. Protasova, MD, PhD, DSc, Professor Department of Oncology Faculty of Medicine Saint Petersburg State University, Head of the Department of Oncology Clinic of Reproductive Medicine AVA-PETER LLC, St. Petersburg, Russia, e-mail: protasova1966@yandex.ru

Grigoriy A. Raskin, MD, PhD, DSc, Professor Department of Oncology Faculty of Medicine Saint Petersburg State University, Head of the Division of Pathology A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia, e-mail: rasking@list.ru

Nina V. Tyukavina, Oncologist, Head of the Department of Oncology, Municipal Hospital No. 40 of Kurortnyi District, St. Petersburg, Russia, e-mail: tyukavina@yandex.ru

Aziz D. Khalikov, MD, PhD, Head of the Department of MRI and CT, AVA-PETER LLC Clinic, St. Petersburg, Russia.

Литература / Reference

1. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. — 2018. — Vol. 68. — № 6. — p. 394–424
2. Parikh S. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer / S. Parikh, P. Brennan, P. Boffetta // *Int. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 105 (5). — p. 687–691.
3. Siegel R. Cancer statistics / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou. // *CA Cancer J Clin*. — 2014. — Vol. 64 (1). — p. 9–29.
4. Minion L.E. Cervical cancer — State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition / L.E. Minion, K.S. Tewari // *Gynecol Oncol*. — 2018. — Vol. 148 (3). — p. 609–621.
5. Ijaz T. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma / T. Ijaz, P.J. Eifel, T. Burke // *Gynecol Oncol*. — 1998. — Vol. 70 (2). — p. 241–246.
6. Thomas G.M. Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery / G.M. Thomas, A.J. Dembo, B. Black et al. // *Gynecol Oncol*. — 1987. — Vol. 27 (3). — p. 254–263.
7. Eskander R.N. Chemotherapy in the treatment of metastatic, persistent, and recurrent cervical cancer / R.N. Eskander, K.S. Tewari // *Curr Opin Obstet Gynecol*. — 2014. — Vol. 26 (4). — p. 314–321.
8. Monk B.J. Evidence-based therapy for recurrent cervical cancer / B.J. Monk, K.S. Tewari // *J Clin Oncol*. — 2014. — Vol. 32 (25). — p. 2687–2690.
9. Monk B.J. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / B.J. Monk, M.W. Sill, D.S. McMeekin et al. // *J. Clin. Oncol*. — 2009. — Vol. 27 (28). — p. 4649–4655.
10. Tewari K.S. The rationale for the use of non-platinum chemotherapy doublets for metastatic and recurrent cervical carcinoma / K.S. Tewari, B.J. Monk // *Clin. Adv. Hematol. Oncol*. — 2010. — Vol. 8 (2). — p. 108–115.
11. Tewari K.S. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer / K.S. Tewari, M.W. Sill, H.J. Long III et al. // *N Engl J Med*. — 2014. — Vol. 370 (8). — p. 734–743.
12. Burd E.M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer / E.M. Burd // *Clin Microbiol Rev*. — 2003. — Vol. 16 (1). — p. 1–17.
13. Crosbie E.J. Human papillomavirus and cervical cancer / E.J. Crosbie, M.H. Einstein, S. Franceschi et al. // *Lancet*. — 2013. — Vol. 382 (9895). — p. 889–899.
14. Yang W. 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 / W. Yang, Y. Song, Y.L. Lu et al. // *Immunol*. — 2013. — Vol. 139 (4). — p. 513–522.
15. Howitt BE. Genetic Basis for PD–L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva / B.E. Howitt, H.H. Sun, M.G. Roemer et al. // *JAMA Oncol*. — 2016. — Vol. 2 (4). — p. 518–522.
16. Roszik J. Gene Expression Analysis Identifies Novel Targets for Cervical Cancer Therapy / J. Roszik, K.L. Ring, K.M. Wani et al. // *Front Immunol*. — 2018. — Vol. 9 (2102). Available online: doi: 10.3389/fimmu.2018.02102

Клинические случаи

17. Hollebecque A. An Open-label, Multicohort, Phase I/II Study of Nivolumab in Patients With Virus-associated Tumors (CheckMate 358): Efficacy and Safety in Recurrent or Metastatic (R/M) Cervical, Vaginal, and Vulvar Cancers / A. Hollebecque, T. Meyer, K.N. Moore et al. // J. Clin. Oncol. — 2017. — Vol. 35 (15 suppl) — p. 5504.
18. U.S. National Library of Medicine, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02257528>, Accessed date: 4 November 2017
19. Frenel J.S. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1- positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial / J.S. Frenel, C. Le Tourneau, B. O»Neil et al. // J. Clin. Oncol. — 2017. — Vol. 35 (36). — p. 4035–4041.
20. Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study / H.C. Chung, J.H. M. Schellens, J.P. Delord et al. // Journal of Clinical Oncology. — 2018. — Vol. 36 (15_suppl). — p. 5522–5522.
21. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy. Available at www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm610572.htm