

Вакцинация и современная терапия рака шейки матки

Г. Г. Хакимова^{1,2}

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

²Nano Medical Clinic, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным видом рака у женщин в мире и приводит к более чем 300 тыс. смертям во всем мире. Возбудителем рака шейки матки является персистирующая инфекция подтипами вируса папилломы человека высокого риска, а вирусные онкопротеины E5, E6 и E7 взаимодействуют с факторами человека, вызывая и поддерживая злокачественный фенотип. В этом обзоре описываются механизмы возникновения и развития рака шейки матки, а также подробно обсуждаются многообещающие и эффективные новые методы лечения рака шейки матки, включая иммунотерапию, таргетную терапию и комбинированную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак шейки матки, онкобелки ВПЧ E6/E7, таргетная терапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, комбинированная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Vaccination and modern therapy of cervical cancer

G. G. Khakimova^{1,2}

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

SUMMARY

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide and is responsible for over 300 thousand deaths worldwide. The causative agent of cervical cancer is persistent infection with high-risk human papillomavirus subtypes, and viral oncoproteins E5, E6, and E7 interact with human factors to induce and maintain a malignant phenotype. This review describes the mechanisms behind the onset and development of cervical cancer and discusses in detail promising and effective new treatment options for cervical cancer, including immunotherapy, targeted therapy and combination therapy.

KEYWORDS: cervical cancer, HPV E6/E7 oncoproteins, target therapy, immune checkpoint inhibitors, combination therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей среди женского населения. Рак шейки матки (РШМ) занимает восьмое место в структуре женской онкопатологии в России и составил 4,7% среди всех онкологических заболеваний в 2021 году. За последние годы отмечается увеличение показателя смертности среди женщин в возрасте от 35 до 59 лет, то есть в возрасте наибольшей социальной активности [1]. По данным GLOBOCAN, в 2022 году во всем мире было зарегистрировано 14,1 тыс. новых случаев рака шейки матки и 4280 смертей [2].

Цель настоящей работы: проведение анализа опубликованных научных работ, посвященных этиологии РШМ, главным образом, роли вирусных инфекций в развитии онкопатологии, а также перспективам лечения рецидивирующего рака шейки матки.

Единственной наиболее важной причиной рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого риска [3]. Персистирующая инфекция типами ВПЧ высокого риска является причиной до 99,7% случаев рака шейки матки [4, 5]. Связь между

ВПЧ и раком шейки матки была установлена в последние 30 лет на основании обнаружения ВПЧ 16-го типа в ткани рака шейки матки [6, 7]. Так, ВПЧ инфицирует около 291 млн женщин во всем мире, особенно среди женщин моложе 25 лет [8].

Рак шейки матки возникает в шейке матки, которая представляет собой узкое отверстие в матку и соединяется с влагалищем через эндоцервикальный канал (рис. 1А) [9]. Шейка матки делится на эктоцервикс и эндоцервикс, и в то время как эктоцервикс покрыт многослойным плоским эпителием, эндоцервикс состоит из простых столбчатых эпителиальных клеток. Многослойный плоский и столбчатый эпителий образуют плоскостолбчатый переход в эндоцервикальном канале. Область, где встречаются эти области, называется зоной трансформации, которая состоит из метапластического эпителия, который заменяет цилиндрический выровненный эпителий эндоцервикса. Эта зона является наиболее вероятным местом для развития рака шейки матки, поскольку она является основным местом предрактовой трансформации в результате персистирующей инфекции ВПЧ (рис. 1А) [9]. Существуют два основных гистологических подтипа рака шейки матки: плоскоклеточный рак (squamous cell carcinoma, SCC) и аденокарцинома. SCC развивается в эктоцервиксе

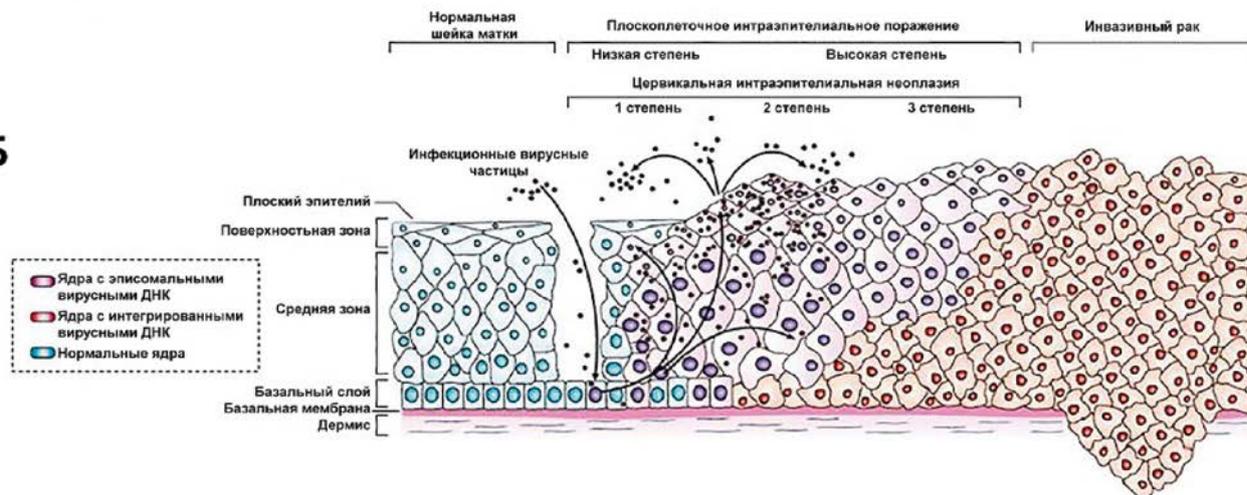
A**Б**

Рисунок 1. Анатомическая локализация возникновения рака шейки матки и патогенез развития от нормальной шейки матки до инвазивной плоскоклеточной карциномы, опосредованной ВПЧ. А – анатомическая схема, изображающая женские репродуктивные органы. Б – схематическое изображение инфекции ВПЧ и развития рака шейки матки. После инфицирования онкопротеины ВПЧ сверхэкспрессируются и играют ключевую роль в изменении клеточной дифференцировки, приводящей к цервикальной интраэпителиальной неоплазии, которая приводит к инвазивному раку (World Cancer Report, 2014. Международное агентство по изучению рака [51]).

и составляет примерно 75% случаев рака шейки матки, аденокарцинома возникает из железистых клеток, которые продуцируют слизь в эндоцервиксе [10]. Поскольку SCC является основным гистотипом РШМ, в данном обзоре основное внимание будет уделено его описанию (рис. 1Б).

Во время прогрессирования плоскоклеточного РШМ, эпителий шейки матки подвергается диспластическим изменениям после инфицирования ВПЧ. Предшествующие этому поражения называются цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) [10, 11]. Большинство ВПЧ-инфекций исчезают в течение нескольких лет после заражения, и только 10–20% персистирующей инфекции потенциально приводят к развитию рака шейки матки [12]. После установления персистирующей инфекции ВПЧ может интегрироваться в геном хозяина, при этом 80% ВПЧ-16- и 100% ВПЧ-18-положительных карцином шейки матки демонстрируют вирусную интеграцию [13, 14]. Стоит отметить, что у небольшого процента ВПЧ-положительных женщин рак шейки матки развивается при отсутствии интеграции вирусной ДНК, и в этих случаях ДНК ВПЧ остается в своей эписомальной форме [15]. Вирусные белки E5, E6 и E7 способствуют индукции и поддержа-

нию фенотипа рака шейки матки за счет использования механизма клеток-хозяев [16]. Например, E5 делает это, регулируя и взаимодействуя, помимо других рецепторов факторов роста хозяина, с рецепторами эпидермального фактора роста (EGFR), рецептором тромбоцитарного фактора роста-β и рецептором колониестимулирующего фактора-1 [17]. Кроме того, E5 помогает ускользнуть от иммунного ответа инфицированных клеток-хозяев, снижая поверхностную экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II, а также поверхностного рецептора CD1d [18–21]. E6 и E7 способствуют развитию рака шейки матки, нарушая клеточные контрольные точки и взаимодействуя с факторами хозяина, включая опухолевые супрессоры и промоторы опухоли [22, 23]. Например, E6 и E7 опосредуют злокачественную трансформацию посредством деградации p53 и инактивации белков-супрессоров опухоли ретинобластомы (pRb) соответственно [24, 25]. Когда ДНК ВПЧ интегрируется в клетки хозяина, происходит значительная потеря генома ВПЧ, включая кодирующую последовательность E [26]. Интеграция вирусной ДНК приводит к конститутивной экспрессии E6 и E7, потому что белок – супрессор E2 либо не может

связываться с вышестоящими регуляторными участками вируса из-за метилирования, либо его открытая рамка считывания нарушается [27, 28].

Таким образом, при раке шейки матки, возникающем в результате интеграции ВПЧ в клетки хозяина, E5 не играет решающей роли, а E6 и E7 отвечают за развитие и поддержание злокачественного фенотипа [24, 27].

ВПЧ-инфицированные эпителиальные клетки шейки матки, которые подвергаются трансформации, из хорошо организованных превращаются в диспластические, а степень дисплазии оценивается в зависимости от тяжести [11]. CIN 1 характеризуется легкой дисплазией с наличием койлоцитов (клеток с перинуклеарным ореолом и увеличенными и неправильными ядрами), двуядерных клеток и дискератотических клеток (ороговение отдельных клеток). CIN 2 состоит из гетерогенных поражений, поражающих две трети эпителия, за которым следует CIN 3, который представляет собой тяжелую дисплазию и поражает более двух третей эпителия [11]. Инвазивная стадия рака шейки матки связана с неблагоприятным прогнозом и предполагает распространение опухолевых клеток путем прямого распространения в параметрий, влагалище, матку и соседние органы. Важно отметить, что прогрессирование от преинвазивной стадии CIN до инвазивного рака шейки матки может занять 10–30 лет.

Иммунотерапия рака шейки матки

Иммунотерапия, нацеленная на онкопротеины ВПЧ, была исследована как новый метод лечения рака шейки матки и показала большие перспективы. Преимущество этого лечения заключается в том, что оно целенаправленно воздействует на диспластические предраковые и злокачественные эпителиальные клетки шейки матки, которые экспрессируют онкопротеины ВПЧ [29, 30]. Этот подход получил признание и привел к нескольким лабораторным и клиническим достижениям, включая разработку вакцин, блокаторов и ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) и адоптивной Т-клеточной терапии рака шейки матки [29, 31]. Например, вакцина против ВПЧ-16 показала способность нацеливаться на преинвазивные диспластические поражения и к 79%-ному ответу на ВПЧ-положительную внутриэпителиальную неоплазию вульвы III степени [32]. На сегодняшний день были проведены различные этапы клинических испытаний ингибиторов иммунных контрольных точек и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) при раке шейки матки, которые представлены в *таблице 1* [29, 33]. Например, PD-L1 экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток и TIL, и предполагается, что он играет роль в инициации и сохранении ВПЧ-инфекции путем подавления активности Т-клеток. В связи с высокой корреляцией ВПЧ-инфекции и рака шейки матки, PD-1 или его лиганды являются хорошими мишенями для блокады, поскольку они могут препятствовать ингибирующему взаимодействию PD-1/PD-L1 и восстанавливать опосредованное Т-клетками уничтожение [34–36]. Одобренные FDA ICI, нацеленные на PD-1/PD-L1, включают пембролизумаб, который эффективен при солидных опухолях PD-L1-положительного

рака шейки матки, и ниволумаб, который используется для лечения метастатического и рецидивирующего рака шейки матки [37–39]. Второй иммунной мишенью является белковый рецептор контрольной точки CTLA-4, который подавляет иммунную систему, негативно регулируя активацию Т-клеток и, следовательно, ингибируя ее, позволяет Т-клеткам проявлять противоопухолевый иммунитет [40, 41]. По данным S. Lheureux и др., лечение ипилимумабом (гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на CTLA-4) индуцирует значительную иммунную активацию в периферической крови, хотя и не вызывало значимого опухолевого ответа у пациентов раком шейки матки [42]. Однако после химиолучевой терапии ипилимумаб усиливает противоопухолевый ответ рака шейки матки, что позволяет предположить, что эта потенциальная комбинация может обеспечить желаемый иммунологический надзор у пациентов с высоким риском рецидива заболевания [43]. Комбинация ингибиторов рецепторов PD-1 и CTLA-4, таких как ниволумаб и ипилимумаб соответственно, продемонстрировала длительную клиническую активность при рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки независимо от статуса PD-L1. Побочные эффекты, о которых сообщалось для этой комбинации, были управляемыми [44].

Наконец, многообещающие результаты адоптивной Т-клеточной терапии (adoptive cell therapy, АСТ), исследованной при В-клеточных злокачественных опухолях и метастатической меланоме, привели к планированию новых исследований при различных злокачественных новообразованиях, включая рак шейки матки [33]. Этот подход включает сбор TIL либо из опухолевой ткани, либо из периферической крови пациентов, их размножение *ex vivo* и повторное введение их пациенту для эффективного нацеливания на опухолевые клетки [31, 45]. В исследовании II фазы препарат АСТ LN-145TIL показал 89%-ный контроль заболевания и 44%-ный объективный ответ [31]. Основываясь на предварительных результатах этого исследования, в настоящее время проводится I фаза исследования, в которой оценивается потенциал использования LN-145TIL с последующим введением интерлейкина-2 (IL-2) для лечения пациентов с рецидивирующим метастатическим раком шейки матки, у которых была немиелобластическая лимфодеплеция [33]. Лимфодеплеция – это метод подавления активности лимфоцитов и Т-клеток перед иммунотерапией, поскольку иммуносупрессивные Т-клетки хозяина могут предотвратить полную эрадикацию уже существующих опухолей [46]. Преимущества лимфодеплеции включают повышенное воздействие активирующих цитокинов, повышенное распознавание низкоаффинных антигенов и снижение восприимчивости к подавлению регуляторными элементами [47].

Таргетная терапия рака шейки матки

Химиотерапевтические агенты убивают как опухолевые клетки, так и нормальные быстро делящиеся клетки, что приводит к изнурительным побочным эффектам, таким как анемия и алопеция [52]. Таргетная терапия специально разработана для ингибирования молекул, чаще всего белков, которые специфически экспрессируются

Таблица 1
Иммунотерапия рака шейки матки

Иммунотерапия	Мишень воздействия	Лекарственный препарат	CIN/стадия РШМ	Результаты
Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ICI)	PD-1/PD-L1 ^a	Пембролизумаб [37,38]	PD-L1-положительные опухоли	Обладает эффективной противоопухолевой активностью и улучшенным профилем токсичности
		Ниволумаб [39]	Рецидивирующий/местнораспространенный РШМ	Требуется дальнейшего изучения
		Цемиплимаб [48]	Рецидивирующий / метастатический РШМ	Продемонстрированы клиническая польза и профиль безопасности, сравнимые с другими ингибиторами PD-1, у пациентов с резистентностью / непереносимостью препаратов платины и таксанов
	CTLA4 ^b	Балстилимаб [49]		Обладает эффективной противоопухолевой активностью и управляемым профилем токсичности
		Ипилимумаб [42]	Метастатический / местнораспространенный / рецидивирующий	Не вызвал значительного ответа опухоли у пациентов
		После химиолучевой терапии (ХЛТ): ипилимумаб [43]	Метастатический / местнораспространенный / рецидивирующий	Экспрессия PD-1 значительно увеличивалась в субпопуляциях Т-клеток после ХЛТ и сохранялась или увеличивалась после лечения ипилимумабом. Это лечение значительно расширило популяции центральных и эффекторных Т-клеток памяти
Адоптивная Т-клеточная терапия (adoptive cell therapy, АСТ)	Опухолеинфильтрирующие лимфоциты (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)	LN-145TIL [31]	Рецидивирующий / метастатический	Приемлемый профиль безопасности и эффективности. 44% случаев объективного ответа и 89% контроля заболевания у пациентов, ранее получавших лечение по поводу рака шейки матки
		LN-145TIL + IL-2 [45]	Рецидивирующий / метастатический	Пока нет результатов
		Молодые TIL [50]	Метастатический плоскоклеточный рак и аденокарцинома	Объективные ответы опухоли у 3/9 больных со стойкой полной регрессией. Реактивность инфузировавшихся Т-клеток против ВПЧ положительно коррелировала с клиническим ответом и оставалась значительной даже через месяц после лечения

Примечание: а – белок запрограммированной гибели клеток; б – цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами.

опухолевыми клетками и отвечают за контроль роста, пролиферации и распространения опухолевого процесса [53]. Поэтому таргетная терапия имеет большую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с современными химиотерапевтическими препаратами, поскольку они обладают более высокой специфичностью в отношении опухолевых клеток в сравнении с другими клетками организма. Растущее понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе рака шейки матки, позволило исследователям идентифицировать факторы, участвующие в онкогенных путях, которые являются потенциальными терапевтическими мишенями. Это было особенно важно для пациентов с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки, поскольку их прогноз особенно неблагоприятен [53]. Таргетная терапия также нацелена на механизмы резистентности опухоли к лекарственным препаратам, поскольку это является ключевой проблемой в современной парадигме лечения [54, 55]. В следующих разделах описываются ключевые онкогенные процессы, на которые чаще всего воздействуют при лечении рака шейки матки.

Клеточный цикл

Клеточный цикл делится на четыре отдельные фазы, которые включают контрольные точки, обеспечивающие сохранение генетической целостности клеток во время клеточного деления. Четыре фазы: 1) G1 – контрольная точка, где клетки решают, благоприятны ли условия для репликации их ДНК, и если нет, они переходят в состояние покоя или старения (G0); 2) S – место, где происходит репликация (синтез) ДНК; 3) G2 является контрольной точкой, где клетки проверяют, что репликация ДНК была завершена с высокой точностью; 4) M (митоз) – это когда клетки делятся на две идентичные дочерние клетки. Переход через четыре фазы клеточного цикла регулируется циклинами, циклинзависимыми киназами (cyclin-dependent kinases, CDK), ингибиторами CDK и другими киназами и фосфатазами. В благоприятных условиях комплексы циклин-CDK активируются и фосфорилируют субстраты, которые позволяют клеткам проходить клеточный цикл. Когда условия неблагоприятны, продвижение по клеточному циклу ингибируется циклинзависимыми киназами, которые ингибируют протоонкогены и активируют опухолевые су-

Здоровая клетка		Клетка рака шейки матки	
Повреждение ДНК		Повреждение ДНК	
Восстановление поврежденной ДНК	Остановка клеточного цикла	Восстановление поврежденной ДНК	Остановка клеточного цикла
PARP	ATM/ATR p53	PARP ATM/ATR	Мутированная p53
WEE1	CHK2/CHK1 G1/S Контрольная точка	WEE1 CHK2/CHK1	Разрушенная G1/S Контрольная точка
В циклин CDK1/CDK2	CDC25	В циклин CDK1/CDK2	CDC25
	G2/M Контрольная точка	Разрушенная G2/M Контрольная точка	Митотическая катастрофа

Рисунок 2. Упрощенная схема роли Wee1 и ингибитора Wee1, МК-1775, в клеточном цикле. Wee1 сверхэкспрессируется в различных опухолевых клетках с повреждением ДНК, вызванным стрессом репликации, включая опухоли рака шейки матки. Ингибиторы Wee1, например МК-1775, отменяют остановку G2 за счет повышения активности Cyclin B/CDK1/CDK2, что приводит к тому, что клетки с нерепарированными повреждениями ДНК вступают в митоз и подвергаются митотической катастрофе. Процессы, показанные красным цветом, являются результатом / под влиянием МК-1775 [98, 99].

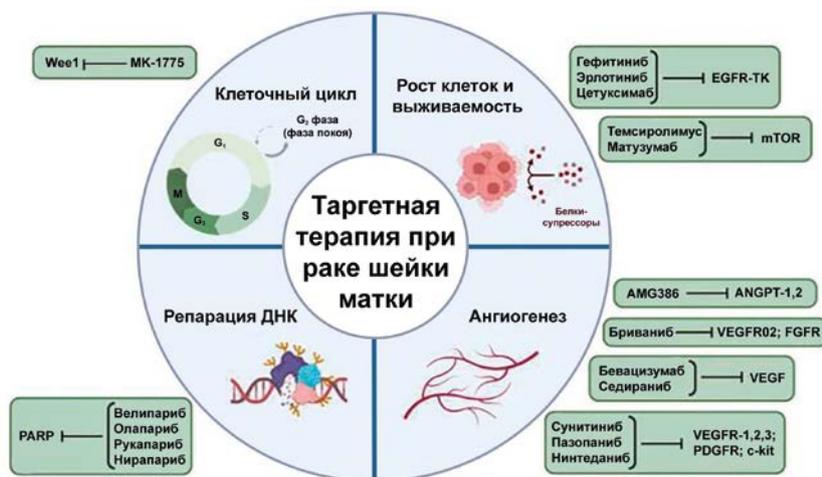


Рисунок 3. Терапевтические агенты, воздействующие на биологические пути и их основные молекулярные мишени на различных стадиях рака шейки матки.

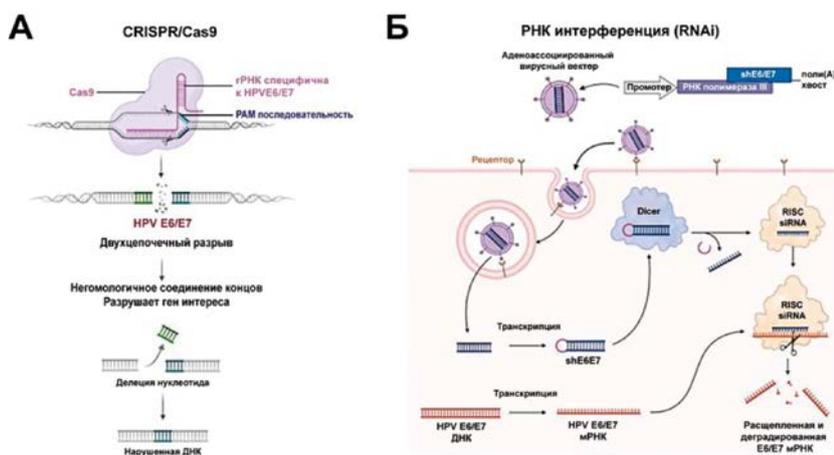


Рисунок 4. Схематическая диаграмма, отражающая механизмы развития рака шейки матки А) CRISPR/Cas9 и Б) РНК-интерференции (RNAi).

прессоры, запуская контрольные точки клеточного цикла [56]. Мутации, приводящие к ингибированию и (или) активации таких опухолевых супрессоров или протоонкогенов соответственно, приводят к устойчивой пролиферативной передаче сигналов и уклонению от супрессоров роста, которые являются ключевыми признаками опухолевого процесса [57]. Неудивительно, что драйверы клеточного цикла, конститутивно активированные в опухолевых клетках, были идентифицированы как терапевтические мишени. Примером такой мишени при раке шейки матки является тирозинкиназа Wee1, которая в клетках без атипии действует как супрессор опухоли, а в опухолевых клетках действует как онкоген [58]. В ответ на повреждение ДНК в клетках без атипии Wee1 предотвращает вступление в митоз, катализируя ингибирующее тирозинное фосфорилирование CDK1/циклина В (*рис. 2*), что позволяет восстановить ДНК для поддержания целостности генома [59].

При раке шейки матки, как и при других злокачественных новообразованиях, опухолевой супрессор *p53* утрачивается или инактивируется, что приводит к нарушению контрольной точки G1/S, и клетки таким образом используют активацию Wee1 контрольной точки G2/M для восстановления любого повреждения ДНК [60, 61]. Действительно, Wee1 активируется в клетках рака шейки

матки с мутацией гена *p53*, и его ингибирование мощным ингибитором Wee1, МК-1775, является эффективной опцией лечения, поскольку он способен избирательно воздействовать на опухолевые клетки, зависящие от контрольной точки G2. Это вызывает гибель клеток посредством митотической катастрофы, а также дальнейшую сенсibilизацию клеток рака шейки матки как к химиотерапии, так и лучевой терапии, которые исследовались в сочетании с МК-1775 (*рис. 3, 4*) [60, 62–64].

Рост клеток и выживание

Рак шейки матки, как и большинство других видов злокачественных новообразований, связан с конститутивной активацией факторов роста и сигнальных путей, способствующих выживанию, в результате генных мутаций. Примером может служить рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который представляет собой трансмембранный рецептор тирозинкиназы, с которым связываются члены семейства внеклеточных белковых лигандов эпидермального фактора роста [65]. Связывание лиганда индуцирует конформационное изменение, при котором EGFR образует димер и увеличивает каталитическую активность присущей ему тирозинкиназы. Это приводит к аутофосфорилированию, которое запускает серию внутриклеточных путей,

которые контролируют деление и выживание клеток, таких как путь Ras/Raf / митоген-активированный белок / киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, и путь фосфатидилинозитол-3-киназы / АКТ. Белок EGFR сверхэкспрессируется при некоторых видах злокачественных новообразований, где он влияет на сигнальные пути, чтобы способствовать пролиферации опухолевых клеток, блокирует апоптоз, активирует инвазию и метастазирование и стимулирует индуцированный опухолью ангиогенез [66]. Например, EGFR гиперэкспрессируется примерно в 70% плоскоклеточных карцином шейки матки, где он регулирует рост, выживание, пролиферацию и дифференцировку [67, 68]. Кроме того, по результатам метаанализа, известно, что сверхэкспрессия EGFR потенциально может быть прогностическим биомаркером снижения выживаемости у пациентов раком шейки матки [69]. Таким образом, ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) против EGFR, такие как гефитиниб и эрлотиниб, изучались в качестве монотерапии у пациентов с раком шейки матки. При хорошей переносимости они показали минимальную активность в качестве монотерапии [70, 71]. Кроме того, лечение гефитинибом привело к стабилизации заболевания у 20% пациентов, а при оценке его в качестве поддерживающей терапии после химиолучевой терапии у 67% пациентов признаков прогрессирования не отмечено в течение 27 месяцев после лечения [72]. Также при раке шейки матки существуют мутации, которые приводят к активации других путей роста и выживания клеток, включая пути Ras, PI3K/Akt, TSC, NF- κ B и mTOR, что приводит к стойкой пролиферации и росту опухоли. Например, ингибитор mTOR темсиролимус изучался в ходе двухэтапного исследования II фазы у пациентов с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки, и у 57% пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания со средней продолжительностью 6,5 месяцев [73, 74].

Ангиогенез

Когда размер опухоли превышает 1–2 мм³, она не может получать питательные вещества путем диффузии из капилляров в микроокружение опухоли. Их дальнейший рост зависит от ангиогенеза, который представляет собой образование новых кровеносных сосудов путем прорастания и ремоделирования ранее существовавших сосудистых сетей в более сложную сосудистую сеть [75, 76]. Основной причиной данного процесса являются члены семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), которые опосредуют свои биологические эффекты путем связывания с рецепторами VEGF (VEGF-R). Путь VEGF играет важную роль в ангиогенезе во время эмбрионального развития и заживления ран, а также при опухолевом процессе, где он способствует росту опухоли за счет увеличения пролиферации, инвазии, миграции и сосудистой проницаемости эндотелиальных клеток сосудов. Прогрессирование поражения CIN до рака шейки матки также сильно зависит от ангиогенеза, а сверхэкспрессия VEGF связана с неблагоприятным прогнозом [77]. Таким образом, VEGF представляет собой терапевтическую мишень, и к настоящему времени были разработаны и протести-

рованы ряд препаратов, препятствующих ангиогенезу, включая бевацизумаб и пазопаниб, при раке шейки матки (рис. 3) [78–80]. Бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело (МКА), которое распознает и нейтрализует основные изоформы VEGF, что предотвращает связывание с ними VEGF-R и, следовательно, ингибирует образование новых кровеносных сосудов [81]. Пазопаниб представляет собой низкомолекулярный тирозинкиназный ингибитор, который ингибирует ангиогенез и рост рака шейки матки за счет воздействия нескольких тирозинкиназ, включая VEGFR [80, 82]. Ангиопоэтины ANGPT1 и ANGPT2 являются неотъемлемой частью образования, ремоделирования, созревания и поддержания кровеносных сосудов, экспрессируются и секретируются клетками рака шейки матки [83, 84]. Поэтому они также являются многообещающими терапевтическими мишенями для ингибирования ангиогенеза при раке шейки матки.

Роль комбинированной терапии при раке шейки матки

При раке шейки матки химиотерапия часто используется в сочетании с лучевой терапией, и это уменьшает объем опухоли, ингибирует микрометастазирование, предотвращает восстановление повреждений и резистентность к лекарственным препаратам, а также повышает радиочувствительность гипоксических клеток в шейке матки [85–87]. Комбинация таргетных препаратов с химиотерапией также показала эффективность при раке шейки матки. Например, в то время как антитела к VEGF или монотерапия ИТК демонстрируют ограниченную противоопухолевую эффективность при раке шейки матки, их комбинация со стандартными химиотерапевтическими препаратами продлевает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость (табл. 2) [88, 89].

Например, комбинация бевацизумаба с цисплатином и (или) паклитакселом либо топотеканом показала улучшение медианы общей выживаемости на 16,8 месяца по сравнению с одной химиотерапией, которая составила 13,3 месяца. Кроме того, в то время как полный ответ был достигнут у 28 из 220 пациентов, получавших эту комбинацию, полный ответ был достигнут только у 14 из 219 пациентов, получавших только химиотерапию [90]. Несмотря на некоторые многообещающие результаты комбинирования химиотерапии с таргетными препаратами, результаты ряда исследований, в которых изучалась эта комбинация для лечения рака шейки матки, неубедительны и требуют дальнейших исследований.

Генетические подходы к лечению рака шейки матки

Новые данные показали, что новые системы редактирования генома и генетические подходы, которые способны удалять гены ВПЧ E6 и E7, являются многообещающими стратегиями лечения рака шейки матки [25, 98]. Некоторые примеры включают сгруппированную систему белка Cas9, ассоциированного с короткими палиндромными повторами, с регулярными интервалами (CRISPR/Cas9) и РНК-интерференцию (RNAi) (рис. 3) [98, 99].

Таблица 2
Комбинированное лечение химиотерапии и таргетной терапии
в клинических исследованиях рака шейки матки

Таргетная терапия	Химиотерапия	Стадия / процесс	Фаза исследования	Результаты исследования
Бевацизумаб	Цисплатин + паклитаксел или топотекан + паклитаксел	Рецидивирующий / метастатический	III	Бевацизумаб значительно улучшил общую выживаемость по сравнению с химиотерапией (16,8 против 13,3 месяца). О значительном ухудшении здоровья и качества жизни не сообщалось [90–92]
Цетуксимаб	Цисплатин	Рецидивирующий	II	Адекватная переносимость, но цетуксимаб не давал большей пользы в сравнении с химиотерапией [93, 94]
	Цисплатин + топотекан	Местнораспространенный	II	Индукцированная высокая частота серьезных побочных эффектов и (или) летальных исходов при стандартной дозе и схеме. Таким образом, комбинированную химиотерапию цетуксимабом и препаратами платины следует рассматривать с осторожностью [95]
Велипариб	Топотекан	Рецидивирующий	III	В результате было получено только 7% частичных ответов, что не соответствовало критерию ответа 15% для исследования фазы II. Выраженная токсичность: значительная миелосупрессия, анемия, нейтропения и тромбоцитопения [96]
	Цисплатин + паклитаксел	Рецидивирующий	I	Общая выживаемость составила 14,5 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания – 6,2 месяца (по сравнению с 2,8 месяца при применении только цисплатина), у 60% пациентов был измеримый ответ на заболевание, а лечение считалось безопасным и выполнимым [97]

CRISPR/Cas9 при раке шейки матки

Чтобы удалить определенный представляющий интерес ген, CRISPR/Cas9 создает специфические двухцепочечные разрывы ДНК с использованием одиночных направляющих РНК. Это достигается с помощью нуклеазы Cas9, после чего разрыв ДНК восстанавливается путем негомологичного соединения концов [100]. Доклинические и клинические исследования показали преимущества и недостатки механизмов доставки, используемых для этой терапии, таких как вирусные, включая аденовирусы и лентивирусы, и невирусные, например электропорация, микроинъекция и наночастицы на основе липидов. Преимущества вирусной доставки включают высокие уровни трансдукции и экспрессии трансгена, но ограничения включают иммуногенность, риск развития рака и ограниченную вставку последовательности. Дополнительные барьеры для вирусной доставки включают нецелевые эффекты и деградацию направляющей РНК нуклеазы [98]. По сравнению с вирусной доставкой, невирусные механизмы доставки лучше распознают целевые гены и контролируют дозировку, но технически более сложны и, следовательно, требуют обширной оптимизации, а использование этих механизмов *in vivo* более сложно [101]. Zhen и др. исследовали использование системы CRISPR/Cas9 для удаления HPV E6 и E7 в клетках рака шейки матки и получили удаление обоих генов и увеличение экспрессии опухолевых супрессоров p53 и p21 [102]. Кроме того, у мышей, которым подкожно вводили клетки рака шейки матки и которых лечили системой CRISPR/Cas9, нацеленной на E6 и E7, показали снижение роста опухоли и усиление апоптоза опухолевых клеток [102]. В исследовании Hu *et al.* обнаружили, что нацеливание на HPV E7 с помощью CRISPR/Cas9 в клетках рака шейки матки приводит к подавлению экспрессии E7 и последующему повышению экспрессии pRb (белок ретинобластомы) [103]. Также изучалось влияние CRISPR/Cas9 на HPV E6 в клеточных линиях HPV-18-положительных клеток рака шейки матки

человека. Авторы сообщают о значительном снижении E6, увеличении p53 и индукции апоптоза в опухолевых клетках. Важно отметить, что рост опухоли у мышей подавлялся дозозависимым образом, которым вводили клетки рака шейки матки и лечили CRISPR/Cas9 [104].

РНК-интерференция (РНК-и) при раке шейки матки

РНК-интерференция, в которой используется короткая нить РНК (кнРНК), представляет собой метод геной инженерии, который стабильно ингибирует экспрессию гена-мишени в течение относительно длительного периода времени [99, 105]. Sato и др. трансдуцировали клеточные линии рака шейки матки человека вектором аденоассоциированного вируса (ААВ), содержащим кнРНК, нацеленную на HPV-16 E6/E7, и обнаружили значительное снижение уровней мРНК E6 и E7. Во всех протестированных клеточных линиях это сопровождалось повышением экспрессии p53, p21 и pRb, а апоптоз индуцировался в зависимости от концентрации [99]. Кроме того, модели ксенотрансплантата *in vivo* с использованием мышей, трансдуцированных E6/E7-кнРНК, показали значительное снижение объема опухоли без макроскопических изменений, таких как отек, воспаление или масса тела [99]. Результаты вышеупомянутых генетических подходов к нацеливанию на ВПЧ E6 и E7 выявили многообещающие терапевтические стратегии при раке шейки матки.

Заключение

Рак шейки матки представляет собой серьезную проблему для здоровья женщин всего мира. Несмотря на программы скрининга населения, внедрение вакцинации, прецизионное изучение процессов патогенеза, разработки диагностики и тактики лечения пациенток, количество случаев ежегодно растет особенно в странах с низким и средним доходом, где ресурсы ограничены, а современные терапевтические возможности часто недоступны. Поэтому крайне важно, чтобы все страны одобрили резолюцию, принятую Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2020 году и призывающую к «ликвидации рака шейки матки» к 2030 году

путем достижения следующих трех целей: 1) вакцинация против ВПЧ 90% девочек к возрасту 15 лет; 2) скрининг 70% женщин в возрасте 35, а затем 45 лет с помощью высокоэффективных тестов и 3) лечение 90% предракowych поражений и ведение 90% случаев инвазивного рака [106]. Кроме того, современные варианты лечения рака шейки матки связаны с изнурительными побочными эффектами и резистентностью опухоли к лекарственным средствам, и, несмотря на значительный прогресс в использовании комбинированной терапии для повышения эффективности монотерапии, новые и усовершенствованные методы лечения рака шейки матки по-прежнему являются актуальными. Некоторые примеры альтернативных методов лечения рака шейки матки, которые были изучены, включают иммунотерапию, таргетную терапию и генетические подходы, такие как CRISPR/Cas9 и РНКи. Несмотря на то что эти методы лечения демонстрируют все более многообещающие результаты лечения, многие из них остаются экспериментальными и являются дорогостоящими альтернативами.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Cancer statistics, 2022.*
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC (Int. Agency Res. Cancer) Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2010; 93. DOI: 10.1136/jcp.48.7.691-a.
- Johnson C.A., James D., Marzan A., Armaso M. Cervical cancer: An Overview of pathophysiology and management. *Semin. Oncol. Nurs.* 2019 DOI: 10.1016/j.soncn.2019.02.003.
- Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Shah K.V., Snijders P.J.F., Peito J., Meijer C.J.L.M., Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999; 189 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*, 2009.
- Crosbie E. J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H. C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
- de Sanjosé S., Diaz M., Castellsagué X., Clifford G., Bruni L., Muñoz N., Bosch F.X. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: A meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2007; 7 DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
- Bermudez A., Bhatla N., Leung E. Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015 DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.004.
- Small W., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., Jhingran A., Kitchener H. C., Mileskin L.R., Viswanathan A.N., Gaffney D.K. *Cancer*; 2017. *Cervical Cancer: A Global Health Crisis.*
- Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. 2019. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina (Lithuania)*.
- Shanmugasundaram S., You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. *Viruses*. 2017; 9 DOI: 10.3390/v9080229.
- Pirami L., Giache V., Becciolini A. Analysis of HPV16, 18, 31, and 35 DNA in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 600–604. DOI: 10.1136/jcp.50.7.600.
- Cullen A.P., Reid R., Campion M., Lörincz A.T. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J. Virol.* 1991; 65: 606–612. DOI: 10.1128/jvi.65.2.606-612.1991.
- Vinokurova S., Wentzensen N., Kraus I., Klaes R., Driesch C., Melsheimer P., Kissejov F., Dürst M., Schneider A., von Knebel Doeberitz M. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008; 68: 307–313. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-2754.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 342–350. DOI: 10.1038/nrc798.
- Hwang E.-S., Nottoli T., Dimaio D. The HPV16 E5 protein: expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. *Virology*. 1995; 211: 227–233. DOI: 10.1006/viro.1995.1395.
- Miura S., Kawana K., Schust D.J., Fujii T., Yokoyama T., Iwasawa Y., Nagamatsu T., Adachi K., Tomio A., Tomio K., Kojima S., Yasugi T., Kozuma S., Takefani Y. CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: A possible mechanism for immune evasion by HPV. *J. Virol.* 2010; 84: 11614–11623. DOI: 10.1128/jvi.01053-10.
- Zhang B., Li P., Wang E., Brahm Z., Dunn K.W., Blum J.S., Roman A. The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferon- γ . *Virology*. 2003; 310: 100–108. DOI: 10.1016/S0042-6822(03)00103-x.
- Ashrafi G.H., Haghshenas M., Marchetti B., Campo M.S. E5 protein of human papillomavirus 16 downregulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain. *Int. J. Cancer.* 2006; 119: 2105–2112. DOI: 10.1002/ijc.22089.
- Cortese M.S., Ashrafi G.H., Campo M.S. All 4 di-leucine motifs in the first hydrophobic domain of the E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16 are essential for surface MHC class I downregulation activity and E5 endomembrane localization. *Int. J. Cancer.* 2010. DOI: 10.1002/ijc.25004. NA-NA.
- Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina (B Aires)* 2019; 55: 384. DOI: 10.3390/medicina55070384.
- Pal A., Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: The cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front. Microbiol.* 2020; 10. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03116.

- Yeo-Teh N.S.L., Ito Y., Jha S. High-risk human papillomaviral oncogenes E6 and E7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 DOI: 10.3390/ijms19061706.
- Gupta S., Kumar P., Das B.C. HPV: Molecular pathways and targets. *Curr. Probl. Cancer.* 2018. DOI: 10.1016/j.cuprocancer.2018.03.003.
- Villiers E.-M.D., Schneider A., Miklaw H., Papendick U., Wagner D., Wesch H., Wahrendorf J., Hausen H.Z. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet*. 1987; 330:703–706. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91072-5.
- Pal A., Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front. Microbiol.* 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03116.
- McBride A.A., Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog.* 2017; 13. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006211.
- 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. DOI: 10.3390/ijms21072335.
- Peralta-Zaragoza O., Bermúdez-Morales V.H., Pérez-Plasencia C., Salazar-León J., Gómez-Cerón C., Madrid-Molina V. 2012. Targeted Treatments for Cervical Cancer: A Review, *Oncotargets and Therapy*.
- Jazaeri A.A., Zsiros E., Amaria R.N., Artz A.S., Edwards R.P., Wenham R.M., Slomovitz B.M., Walther A., Thomas S.S., Chesney J.A., Morris R., Matsuo K., Gaillard S., Rose P.G., Donas J.G., Tromp J.M., Tavakkoli F., Li H., Fardis M., Monk B.J. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor-infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.2538.
- Kenter G.G., Welters M.J.P., Valentijn A.R.P.M., Lokik M.J.G., Berends-van der Meer D.M.A., Vloon A.P.G., Essahsah F., Fathors L.M., Offringa R., Drijthout J.W., Wafelman A.R., Oostendorp J., Fleuren G.J., van der Burg S.H., Melief C.J.M. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361. DOI: 10.1056/nejmoa0810097.
- Mauricio D., Zeybek B., Tyron-Rosario J., Harold J., Santin A.D. Immunotherapy in cervical cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2021; 23. DOI: 10.1007/s11912-021-01052-8.
- Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Kouli T.A., Phan T., Kalantarian M., Köbel M., Ghatage P., Magliocco A.M., Lees-Miller S.P., Doll C.M. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod. Pathol.* 2017; 30. DOI: 10.1038/modpathol.2016.221.
- Reddy O.L., Shintaku P.L., Mootamed N.A. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn. Pathol.* 2017; 12. DOI: 10.1186/s13000-017-0631-6.
- Mezache L., Paniccio B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod. Pathol.* 2015; 28. DOI: 10.1038/modpathol.2015.108.
- Browne I., Fennelly D.W., Crown J., Murray H. The efficacy and safety of pembrolizumab in advanced cervical cancer – a real world treatment study in an Irish healthcare setting. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e18007.
- Frenel J.S., le Toumeau C., O’Neil B., Ott P.A., Pitha-Paul S.A., Gomez-Roca C., van Brummelen E.M.J., Rugo H.S., Thomas S., Saraf S., Rangwala R., Varga A. 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. DOI: 10.1200/jco.2017.74.5471.
- Wendel Naumann R., Hollebecque A., Meyer T., Devlin M.J., Oaknin A., Kelch J., López-Piçozzo J.M., Machiels J.P., Delord J.P., Evans T.R.J., Boni V., Calvo E., Topalian S.L., Chen T., Soumaoro I., Li B., Gu J., Zwirter S., Moore K.N. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase III CheckMate 358 trial. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37. DOI: 10.1200/jco.19.00739.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996; 271. DOI: 10.1126/science.271.5256.1734. 1979.
- Duranfi S., Pietragalla A., Daniele G., Nero C., Ciccarone F., Scambia G., Lorusso D. Role of immune checkpoint inhibitors in cervical cancer: From preclinical to clinical data. *Cancers*. 2021; 13. DOI: 10.3390/cancers13092089.
- Lheureux S., Butler M.O., Clarke B., Cristea M.C., Martin L.P., Tonkin K., Fleming G.F., Tinker A.V., Hirte H.W., Tsorel D., Mackay H., Dhani N.C., Ghatage P., Weberpals J., Kelch J., Phan N.A., Mofta V., Sotov V., Wang L., Karakasis K., Udagani S., Kamel-Reid S., Streicher H.Z., Shaw P., Oza A.M. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3776.
- da Silva D.M., Enserro D.M., Mayadev J.S., Skeate J.G., Matsuo K., Pham H.Q., Lankes H.A., Moxley K.M., Ghamande S.A., Lin Y.G., Schilder R.J., Birrer M.J., Kast W.M. vol. 26. *Clinical Cancer Research*; 2021. (Immune Activation in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Ipilimumab Following Definitive Chemoradiation [GOG-9929]).
- Naumann R.W., Oaknin A., Meyer T., Lopez-Picazo J.M., Lao C., Bang Y.-J., Boni V., Sharfman W.H., Park J.C., Devriese L.A., Harano K., Chung C.H., Topalian S.L., Zaki K., Chen T., Gu J., Li B., Barrows A., Horvath A., Moore K.N. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (RM) cervical cancer: Results from CheckMate 358. *Ann. Oncol.* 2019; 30. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.059.
- Eskander R.N., Tewari K.S. *Clinical Therapeutics*; 2015. *Immunotherapy: An Evolving Paradigm in the Treatment of Advanced Cervical Cancer.*
- Geukes Foppen M.H., Dania M., Svane I.M., Haanen J.B.A.G. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Mol. Oncol.* 2015; 9. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.018.
- Wrzesinski C., Restifo N.P. Less is more: lymphodepletion followed by hematopoietic stem cell transplant augments adoptive T-cell-based anti-tumor immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17. DOI: 10.1016/j.coi.2005.02.002.
- Rischin D., Gil-Martin M., González-Martín A., Braña I., Hou J.Y., Cho D., Falchook G.S., Formenti S., Jabbour S., Moore K., Naing A., Papadopoulos K.P., Baranda J., Fury W., Feng M., Stankevich E., Li J., Yama-Dang N.A., Yao S.Y., Lowy I., Mathias M., Fury M.G. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.026.
- O’Malley D.M., Oaknin A., Monk B.J., Selle F., Rojas C., Gladieff L., Berton D., Leary A., Moore K.N., Estevez-Diz M.D.P., Hardy-Bessard A.C., Alexandre J., Opperman C.P., de Azevedo C.R.A.S., Randall L.M., Felu W.O., Ancukiewicz M., Roy-Coquard I. Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody baltimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 163. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.08.018.
- Stevanović S., Draper L.M., Langhan M.M., Campbell T.E., Kwong M.L., Wunderlich J.R., Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Restifo N.P., Rosenberg S.A., Hinrichs C.S. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted TILs. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33. DOI: 10.1200/jco.2014.58.9093.
- Stewart B.W., Wild C.P. IARC WHO. 2014. *World Cancer Report 2014.*
- Chabner B.A., Roberts T.G. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2005; 5. DOI: 10.1038/nrc1529.
- Tsuda N., Watahi H., Ushijima K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2016 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.14.
- Goffman M.M., Fojó T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: Role of ATP-dependent transporters. *Nat. Rev. Cancer.* 2002. DOI: 10.1038/nrc706.

55. Chabner B.A., Roberts T.G. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2005; 5. DOI: 10.1038/nrc1529.
56. Malumbres M., Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat. Rev. Cancer.* 2009; 9: 153–166. DOI: 10.1038/nrc2602.
57. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144: 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
58. Ghelli Lusema Di Rorà A., Cerchione C., Martinelli G., Simonetti G. A WEE1 family business: Regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13: 126. DOI: 10.1186/s13045-020-00959-2.
59. Otto T., Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2017. DOI: 10.1038/nrc.2016.138.
60. Lee Y.Y., Cho Y.J., won Shin S., Choi C., Ryu J.Y., Jeon H.K., Choi J.J., Hwang J.R., Choi C.H., Kim T.J., Kim B.G., Bae D.S., Park W., Lee J.W. Anti-Tumor effects of Wee1 kinase inhibitor with radiotherapy in human cervical cancer. *Sci. Rep.* 2019; 9: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-51959-3.
61. Matheson C.J., Backos D.S., Reigan P. Targeting Wee1 kinase in cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016; 37: 872881. DOI: 10.1016/j.tips.2016.06.06.
62. Do K., Doroshow J.H., Kumar S. Wee1 kinase as a target for cancer therapy. *Cell Cycle.* 2013. DOI: 10.4161/cc.26062.
63. Ghelli Lusema Di Rorà A., Cerchione C., Martinelli G., Simonetti G. A WEE1 family business: Regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13: 1–17. DOI: 10.1186/s13045-020-00959-2.
64. Lee Y.Y., Cho Y.J., won Shin S., Choi C., Ryu J.Y., Jeon H.K., Choi J.J., Hwang J.R., Choi C.H., Kim T.J., Kim B.G., Bae D.S., Park W., Lee J.W. Anti-Tumor effects of Wee1 kinase inhibitor with radiotherapy in human cervical cancer. *Sci. Rep.* 2019; 9. DOI: 10.1038/s41598-019-51959-3.
65. Lemmon M.A., Schlessinger J., Ferguson K.M. The EGFR family: Not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 2014; 6: a020768. DOI: 10.1101/cshperspect.a020768.a020768.
66. Rude Voldborg B., Damstrup L., Spang-Thomsen M., Skovgaard Poulsen H. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1197–1206. DOI: 10.1023/a:1008209720526.
67. Chen Q., Huang Y., Shao L., Han-Zhang H., Yang F., Wang Y., Liu J., Gan J. An EGFR-amplified cervical squamous cell carcinoma patient with pulmonary metastasis benefits from atatinib: A case report. *Oncotargets Ther.* 2020; 13. DOI: 10.2147/ott.s236382.
68. Kato S., Okamura R., Marebina M., Lee S., Goodman A., Patel S.P., Fanta P.T., Schwab R.B., Vu P., Raymond V.M., Lanman R.B., Sticklick J.K., Lippman S.M., Kurzrock R. JCO Precision Oncology; 2019. Revisiting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification as a Target for Anti-EGFR Therapy: Analysis of Cell-free Circulating Tumor DNA in Patients with Advanced Malignancies.
69. Tian W.J., Huang M.L., Qin Q.F., Chen Q., Fang K., Wang P.L. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0158787.
70. Schilder R., Sill M., Lee Y.-C., Mannel R. A phase II trial of Erlotinib in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009. DOI: 10.1097/gyc.0b013e31819000000000000000000000.
71. Goncalves A., Fabbro M., Lhomme C., Gladiéff L., Extra J.M., Floquet A., Chaigneau L., Carrasco A.T., Viens P. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurrent locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.07.057.
72. Benson R., Pathy S., Kumar L., Mathur S., Daddwal V., Mohanji B. Locally advanced cervical cancer – neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and targeted therapy as maintenance: A phase II study. *J. Cancer Res. Therapeut.* 2019; 15: 1359. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_39_18.
73. Li F., Zhao C., Wang L. Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: Developments and potentials. *Int. J. Cancer.* 2014. DOI: 10.1002/ijc.28261.
74. Tinker A.V., Ellard S., Welch S., Moens F., Allo G., Tsao M.S., Squire J., Tu D., Eisenhauer E.A., Mackay H. Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in women with recurrent, unresectable, locally advanced or metastatic carcinoma of the cervix. A trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199) *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 269–274. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.008.
75. Folkman J. Angiogenesis: An organizing principle for drug discovery? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6. DOI: 10.1038/nrd2115.
76. Sherwood L.M., Paris E.E., Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285. DOI: 10.1056/nejm197111182852108.
77. Tsuda N., Watarai H., Ushijima K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2016. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.14.
78. *Med.* 1971; 285. DOI: 10.1056/nejm197111182852108.
79. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23. DOI: 10.1200/jco.2005.06.081.
80. Monk B.J., Lopez L.M., Zarba J.J., Oaknin A., Tarpin C., Temrgrungulert W., Alber J.A., Ding J., Stuffs M.W., Pandite L.N. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010. DOI: 10.1200/jco.2009.26.9571.
81. Gerber H.P., Ferrara N. vol. 65. *Cancer Research*; 2005. (Pharmacology and Pharmacodynamics of Bevacizumab as Monotherapy or in Combination with Cytotoxic Therapy in Preclinical Studies).
82. Hurwitz H., Dowlati A., Savage S., Fernando N., Lasalvia S., Whitehead B., Suttle B., Collins D., Ho P., Pandite L. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16suppl.3012.
83. Yang P., Chen N., Yang D., Crane J., Yang S., Wang H., Dong R., Yi X., Xie L., Jing G., Cai J., Wang Z. The ratio of serum Angiopoietin-1 to Angiopoietin-2 in patients with cervical cancer is a valuable diagnostic and prognostic biomarker. *PeerJ.* 2017; 5: e3387. DOI: 10.7717/peerj.3387.
84. Shim W., Ming T., Vapna A., Kim I., Koh G., Mack P., Ge R. Angiopoietin 1 promotes tumor angiogenesis and tumor vessel plasticity of human cervical cancer in mice. *Exp. Cell Res.* 2002; 279: 299–309. DOI: 10.1006/exrc.2002.5597.
85. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014. DOI: 10.1056/nejmoa1309748.
86. Shoji T., Takeshita R., Mukaida R., Takatori E., Nagasawa T., Omi H., Sugiyama T. Safe administration of bevacizumab combination chemotherapy for the patients with recurrent cervical cancer after pelvic radiotherapy: Two case reports. *Mol. Clin. Oncol.* 2018. DOI: 10.3892/mco.2018.1642.
87. Kumar L., Harish P., Malik P.S., Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr. Probl. Cancer.* 2018. DOI: 10.1016/j.cuprob.2018.01.016.
88. Green J.A., Kirwan J.J., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R., Fresco L.L., Williams C., Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. DOI: 10.1002/14651858.cd002225.pub2.
89. Baxevanis C.N., Perez S.A., Papamichail M. *Cancer Immunology: Immunotherapy: 2009. Combinatorial Treatments Including Vaccines, Chemotherapy and Monoclonal Antibodies for Cancer Therapy.*
90. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014. DOI: 10.1056/nejmoa1309748.
91. Penson R.T., Huang H.Q., Wenzel L.B., Monk B.J., Stockman S., Long H.J., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Method M., Michael H., Tewari K.S. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240) *Lancet Oncol.* 2015; 16. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)70004-5.
92. Tewari K.S., Sill M.W., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., DiSaia P.J., Creasman W.T., Stehman F.B., Brady M.F., Burger R.A., Thigpen J.T., Birrer M.J., Waggoner S.E., Moore D.H., Look K.Y., Koh W.J., Monk B.J. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) *Lancet.* 2017; 390. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31607-0.
93. Farley J., Sill M.W., Birrer M., Walker J., Schilder R.J., Thigpen J.T., Coleman R.L., Miller B.E., Rose P.G., Lankes H.A. Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2011. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.01.030.
94. Santin A.D., Sill M.W., McMeekin D.S., Leitao M.M., Brown J., Sutton G.P., van Le L., Griffin P., Boardman C.H. Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2011. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.040.
95. Kurtz J.E., Hardy-Bessard A.C., Deslandes M., Lavau-Denes S., Largillier R., Roemer-Becuwe C., Weber B., Guillemet C., Paraiso D., Pujade-Lauraine E. Cetuximab, irinotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: a phase II GINECO trial. *Gynecol. Oncol.* 2009. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.12.040.
96. Kunos C., Deng W., Dawson D., Lea J.S., Zanotti K.M., Gray H.J., Bender D.P., Guaglianone P.P., Carter J.S., Moore K.N. A phase II evaluation of veliparib (NSC #737664), topotecan, and filgrastim or pegfilgrastim in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the uterine cervix: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25. DOI: 10.1097/jgc.0000000000000380.
97. Thaker P.H., Salani R., Brady W.E., Lankes H.A., Cohn D.E., Mutch D.G., Mannel R.S., Bell-McGuinn K.M., di Silvestro P.A., Jelovac D., Carter J.S., Duan W., Resnick K.E., Dizon D.S., Aghajanian C., Fracasso P.M. A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, and veliparib in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the cervix: An NRG Oncology Study (NCT#01281852) *Ann. Oncol.* 2017; 28. DOI: 10.1093/annonc/mdw635.
98. Aghamiri S., Taleai S., Roshanzamiri S., Zandaslami F., Fazeli E., Aliyu M., Kheiry Avarvand O., Ebrahimi Z., Keshavarz-Fathi M., Ganbarian H. Delivery of genome editing tools: A promising strategy for HPV-related cervical malignancy therapy. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2020. DOI: 10.1080/17425247.2020.1747429.
99. Safo N., Saga Y., Uchibori R., Tsukahara T., Urabe M., Kume A., Fujiwara H., Suzuki M., Ozawa K., Mizukami H. Eradication of cervical cancer in vivo by an AAV vector that encodes shRNA targeting human papillomavirus type 16 E6/E7. *Int. J. Oncol.* 2018. DOI: 10.3892/ijo.2018.4245.
100. Hsu P.D., Lander E.S., Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014; 157. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010.
101. Yip B.H. Recent advances in CRISPR/Cas9 delivery strategies. *Biomolecules.* 2020; 10. DOI: 10.3390/biom10060839.
102. Zhen S., Hua L., Takahashi Y., Narita S., Liu Y.H., Li Y. In vitro and in vivo growth suppression of human papillomavirus 16-positive cervical cancer cells by CRISPR/Cas9. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.014.
103. Hu Z., Yu L., Zhu D., Ding W., Wang X., Zhang C., Wang L., Jiang X., Shen H., He D., Li K., Xi L., Ma D., Wang H. Disruption of HPV16-E7 by CRISPR/Cas system induces apoptosis and growth inhibition in HPV16 positive human cervical cancer cells. *BioMed Res. Int.* 2014. DOI: 10.1155/2014/612823.
104. Yoshida T., Saga Y., Urabe M., Uchibori R., Matsubara S., Fujiwara H., Mizukami H. CRISPR/Cas9-mediated cervical cancer treatment targeting human papillomavirus E6. *Oncol. Lett.* 2019. DOI: 10.3892/ol.2018.9815.
105. Paddison P.J., Hannon G.J. RNA interference: The new somatic cell genetics? *Cancer Cell.* 2002; 2. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00092-2.
106. Cantell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019; 8. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.100170.

Статья поступила / Received 04.05.23
Получена после рецензирования / Revised 01.07.23
Принята в печать / Accepted 04.10.23

Сведения об авторе

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии¹, онколог-химиотерапевт². ORCID: 0000-0002-4970-5429

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан
²Nano Medical Clinic, г. Ташкент, Узбекистан

Для переписки: Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

Для цитирования: Хакимова Г.Г. Вакцинация и современная терапия рака шейки матки. *Медицинский алфавит.* 2023; (36): 42–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-42-50>

About author

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Oncology¹, oncologist-chemotherapist². ORCID: 0000-0002-4970-5429

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan
²Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

For correspondence: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru

For citation: Khakimova G.G. Vaccination and modern therapy of cervical cancer. *Medical alphabet.* 2023; (36): 42–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-42-50>

