

# СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Камышов С.В. Email: Kamishov642@scientifictext.ru

Камышов Сергей Викторович - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,  
отдел химиотерапии,  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии  
Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Аннотация:** целью исследования явилась оценка эффективности сопроводительной иммунотерапии в комплексном лечении больных раком шейки матки в стационарных условиях.

**Материал и методы.** С этой целью были обследованы больные раком шейки матки (РШМ)  $T_{2-3}N_{0-1}M_0$  стадий (II-III клинические стадии).

**Результаты и обсуждения.** В контрольной группе больных проведение химиотерапии приводило к выраженному проявлению признаков токсичности. Выраженность таких побочных проявлений химиотерапии, как анемия, лейкопения, ухудшение аппетита, тошнота и аллопеция, у части больных составляла третью степень токсичности, и у 13,3% пациенток – четвертую степень по аллопеции. Третья и четвертая степень токсичности уже не встречалась, за исключением такого специфического проявления, как аллопеция. Проведение ЭИФТ с плазмаферезом способствовало еще более выраженному снижению побочных проявлений цитостатического лечения на организм пациенток. У больных данной группы в половине случаев и более удалось купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии.

**Вывод.** Проведенные исследования показали, что наибольшей эффективностью в плане снижения побочных эффектов химиотерапии в комплексном лечении больных РШМ II-III стадий, а также в улучшении субъективного состояния больных и качества их жизни, обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая снижает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает показатели субъективного состояния больных и качества их жизни.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, иммунотерапия, полихимиотерапия, оценка эффективности лечения.

## MODERN IMMUNOPHARMACOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF CERVICAL CANCER

Kamishov S.V.

Kamishov Sergey Viktorovich - MD, PhD, Senior Researcher,  
CHEMOTHERAPY DEPARTMENT,  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY  
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN,  
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**Abstract:** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the accompanying immunotherapy in the complex treatment of patients with cervical cancer under stationary conditions.

**Material and methods.** To this end, patients with cervical cancer (CC)  $T_{2-3}N_{0-1}M_0$  stages (II-III clinical stages) were examined.

**Results and discussion.** In the control group of patients, chemotherapy led to pronounced signs of toxicity. The severity of such side effects of chemotherapy, like anemia, leukopenia, appetite impairment, nausea and alopecia, was a third degree of toxicity in some patients, and a fourth degree in alopecia in 13.3% of patients. The third and fourth degree of toxicity was not found, except for such a specific manifestation as alopecia. Carrying out EIPHT with plasmapheresis promoted an even more pronounced decrease in the side effects of cytostatic treatment on the patient's body. In the patients of this group, in half the cases and more, the main clinical manifestations of the toxicity of chemotherapy were suppressed.

**Conclusion.** Conducted studies showed that the greatest effectiveness in reducing side effects of chemotherapy in the integrated treatment of cervical cancer II-III stages, as well as in improving the subjective state of patients and their quality of life, has an immunotherapy scheme that includes intermittent plasmapheresis followed by EIPHT, which reduces the main clinical manifestations of toxicity of chemotherapy, improves the indicators of the subjective state of patients and the quality of their life.

**Keywords:** cervical cancer, immunotherapy, polychemotherapy, evaluation of treatment effectiveness.

**Актуальность.** История иммунотерапии рака обращается к 1891 году, когда Д-р W.Coley в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США, Нью-Йорк) впервые предпринял попытки лечения больных раком вытяжками из культур стрептококка. В результате, у некоторых больных рост опухолей подавлялся, другие же погибали от кахексии, не связанной с онкологическим заболеванием. Именно тогда и возникло предположение о губительном воздействии на опухоль каких-то факторов, появляющихся в ответ на введение бактериальных вытяжек [3, 6, 7, 8]. В 1962 году O'Malley с соавторами в опытах на мышах доказали, что геморрагические некрозы в опухолях после введения бактериального липополисахарида (ЛПС) обусловлены действием не самого ЛПС, а какого-то промежуточного фактора, который появляется в сыворотке крови в ответ на инъекцию ЛПС [1, 3, 4, 6]. Эта сыворотка обладала способностью убивать опухолевые клетки при введении другим мышам, которые не получали инъекций ЛПС. И, наконец, в 1975 году, опять же в Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute, E.Carswell с соавторами открыли и описали медиатор, обладающий цитотоксическим действием на различные опухолевые клетки, появляющийся в крови мышей в ответ на введение ЛПС от *Bacillus Calmette-Guerin* и назвали его "Tumor necrosis factor" - фактором некроза опухоли [1, 8]. В течение 10 лет работы над этой программой ученые института разработали 3-х ступенчатую методику оценки эффективности методов биотерапии рака [3, 5]. В течение многих лет лечение рака фокусировалось на хирургии, химиотерапии и лучевой терапии, но по мере углубления знаний о возможностях иммунной системы в борьбе против рака начали развиваться методы лечения, использующие систему иммунитета против злокачественных опухолей [8]. Хотя иммунотерапия злокачественных опухолей – относительно новое научное направление, полученные в течение последнего десятилетия результаты позволяют рассчитывать на важную роль иммунотерапевтических подходов в лечении онкологических заболеваний. В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных направлений в лечении злокачественных новообразований. Она включает в себя лечение опухолей моноклональными антителами, противоопухолевыми вакцинами, цитокинами, активированными лимфоцитами и др. [8]. Четкое доказательство и расшифровка механизма онкогенеза, знание закономерностей этого процесса и «системы управления» на молекулярном уровне регуляции позволяет говорить о воздействии на различные звенья патогенетического процесса не просто с точки приложения подавления роста клеток новообразования, но с и позиций иммунного ответа организма на опухолевый процесс [6, 8]. Так, возникла новая область онкологии – онкоиммунология, формирование которой началось с открытия онкогенов и разработки методов формирования специфического иммунного ответа против них [5, 7]. Остаются, однако, по-прежнему нерешенными фундаментальные вопросы, касающиеся экспрессии специфических антигенов опухолями человека, иммунного ответа на этот антиген и возможности влиять на этот ответ с целью борьбы с опухолью [2, 4].

Самым сложным вопросом при исследовании эффективности применения иммуномодуляторов является правильная оценка целесообразности назначения иммунокорректирующего лечения и его эффективности. Ясно, что прогрессирующая опухоль вызывает серьезные изменения в иммунном ответе, с которыми самостоятельно иммунная система не справляется и включение иммуномодуляторов в комплекс лечения онкологических больных является оправданным. В современной онкологии значительно расширилась роль иммунологии, которая предоставляет новые методы диагностики, мониторинга и лечения рака, а также коррекции осложнений традиционного лечения. В основе новой стратегии лечения рака заложен принцип «комплементарной онкотерапии» [3, 7, 8], который подразумевает взаимоусиливающее лечебное действие существующих традиционных и иммунологических методов лечения с учетом этиопатогенетической значимости каждого метода. Иммунологические методы лечения, в таком случае, присутствуют на всех этапах проводимого противоопухолевого лечения, но на каждом этапе выполняют различные задачи.

Исходя из вышесказанного **целью исследования** явилась оценка эффективности сопроводительной иммунотерапии в комплексном лечении больных раком шейки матки в стационарных условиях.

**Материал и методы исследования.** С этой целью были обследованы больных раком шейки матки (РШМ) T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> стадий (II-III клинические стадии), которые находились в онкологической клинике в отделениях онкогинекологии и химиотерапии. Все больные РШМ получали комплексное лечение, включающее сочетанную лучевую терапию, включающую дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр, и внутрисполостную брахитерапию до СОД 45-55 Гр. Также получали системную полихимиотерапию по схеме цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 дней. Лучевая терапия и химиотерапия проводилась в неoadьювантном режиме. Хирургическое лечение выполнялось в виде радикальной операции. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия осуществлялась эксфузией 500-1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо» и ее центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50-80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащей антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Затем полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с тималином в суммарной дозе 30 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60-100

мин, с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных. Данный метод проводился в стационаре, в момент, когда больные поступали на химио- и лучевую терапию. Всего пациенты получили 2 сеанса экстракорпоральной терапии в начале поступления в стационар и перед выпиской из стационара. В зависимости от проводимого вида экстракорпоральной терапии, были выделены 4 группы больных РШМ. В 1-ю группу вошли пациенты контрольной группы т.е. те больные РШМ, которым не проводили иммунотерапию. Во 2-ю (52 больных) РШМ больных проводили иммунотерапию в виде подкожных инъекций тимомиметиками (тималин) в стандартных дозах в течение 10-14 дней. В 3-ю группу вошли 62 больным РШМ, которым проводили экстракорпоральную иммунотерапию (ЭИФТ) путем эксфузии 200-250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубацией с иммуномодулятором тималином в суммарной дозе 30 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60-100 мин с последующей реинфузией полученного конъюгата и 4 группу составили 54 больных РШМ, которым применяли метод ЭИФТ в сочетании с плазмаферезом. Следует отметить, что пациенты, которые получали какие-либо виды иммунотерапии, подвергались им каждый раз во время получения химио- и лучевой терапии. Оценку общей кумулятивной пятилетней выживаемости проводили по Kaplan E.L. et Meier P. в больных РШМ в зависимости от различных вариантов иммунотерапии в комплексном лечении.

**Полученные результаты и их обсуждение.** Вначале была изучена степень токсичности полихимиотерапии, которая показала, что степень токсичности химиотерапии у больных РШМ устанавливали по шкале CTC-NCIC. В контрольной группе больных проведение химиотерапии приводило к выраженному проявлению признаков токсичности. Выраженность таких побочных проявлений химиотерапии, как анемия, лейкопения, ухудшение аппетита, тошнота и аллопеция, у части больных составляла третью степень токсичности, и у 13,3% пациенток – четвертую степень по аллопеции. Приведенные данные демонстрируют снижение проявлений токсичности химиотерапевтического воздействия у данной категории пациенток после проведения ЭИФТ. Третья и четвертая степень токсичности уже не встречалась, за исключением такого специфического проявления, как аллопеция. Проведения ЭИФТ с плазмаферезом способствовало еще более выраженному снижению побочных проявлений цитостатического лечения на организм пациенток. У больных данной группы в половине случаев и более удалось купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии.

Оценка влияния методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии на качество жизни больных показала, что непосредственные изменения субъективного состояния больных РШМ после проведенного лечения определяли по шкале ECOG ВОЗ. Показатели субъективного состояния больных РШМ изучали при поступлении больных в отделение аутогемотерапии до проведения курса иммунотерапии и непосредственно перед выпиской из стационара. В контрольных группах больных, где иммунотерапия не проводилась, представлены показатели субъективного состояния при поступлении больных в стационар и непосредственно перед их выпиской из стационара. Проведение методов иммунокоррекции приводило к снижению тяжести общего состояния пациенток. При этом более выраженное влияние на снижение тяжести общего состояния пациенток отмечалось после проведения ЭИФТ с плазмаферезом. Лечение лучевых повреждений представляет собой довольно трудную задачу. Это связано с тем, что для них характерны, как правило, необратимые изменения, хотя нередко могут развиваться и компенсаторные механизмы. По данным разных авторов, временное излечение достигается лишь у 35-65% больных, а рецидивы наблюдаются у 30-80% пациенток. Проведение иммунотерапевтических мероприятий позволило в значительной степени снизить степень лучевых осложнений лучевых реакций со стороны тазовых органов. Важнейшим критерием успешности проводимого лечения онкологических больных в последние годы признается качество их жизни. Под качеством жизни понимают интегральную оценку физического, психического и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии. Оценку качества жизни больных РШМ после проведенного лечения мы определяли по опроснику SF-36. Качество жизни больных РШМ после проведения иммунорегулирующих мероприятий было значительно выше, чем в контрольной группе пациенток без иммунотерапии, что выражалось в увеличении как физического, так и психического компонентов здоровья. Сумма баллов физического компонента здоровья в 3-й контрольной группе больных РШМ при поступлении в стационар составила 141,4±44,2 и 139,7±46,5, а при выписке – 163,5±37,3 и 159,8±40,4 соответственно (P<0,01). В 1-й группе РШМ, где больным проводилась ЭИФТ без плазмафереза, данный показатель в начале лечения составлял 142,2±41,0 и 139,1±35,3, после проведения иммунотерапии – 254,6±48,1 и 248,7±39,4 соответственно (P<0,01). Наиболее высокие показатели физического компонента здоровья были отмечены во 2-й группе РШМ, в которых применяли ЭИФТ с плазмаферезом. До проведения лечения данный показатель составлял 137,8±45,5 и 140,2±32,6, после проведения иммунотерапии – 264,4±41,9 и 261,6±33,7 соответственно (P<0,01). Сумма баллов психического компонента здоровья в 3-й контрольной группе больных РШМ и в 6-й контрольной группе больных РЯ при поступлении в стационар составила 174,5±50,3 и 167,8±48,8, а при выписке – 187,9±43,2 и 182,4±47,7 соответственно

( $P < 0,01$ ). В 1-й группе РШМ, где больным проводилась ЭИФТ без плазмафереза, данный показатель в начале лечения составлял  $172,3 \pm 54,6$  и  $164,8 \pm 42,2$ , после проведения иммунотерапии –  $232,0 \pm 56,1$  и  $223,6 \pm 44,2$  соответственно ( $P < 0,01$ ). Так же, как и в случае с показателем физического компонента здоровья в оценке качества жизни онкогинекологических больных, наиболее высокие показатели психического компонента здоровья отмечались во 2-й группе РШМ, в которых применяли ЭИФТ с плазмаферезом. До проведения лечения данный показатель составлял  $173,2 \pm 51,1$  и  $170,0 \pm 37,9$ , после проведения иммунотерапии –  $251,1 \pm 48,8$  и  $246,4 \pm 37,4$  соответственно ( $P < 0,01$ ). Таким образом, проведенные исследования позволили сделать заключение о том, что наибольшей эффективностью в комбинированном лечении больных РШМ II-III, стадий обладает схема иммунокоррекции, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая снижает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, степень выраженности лучевых осложнений и приводит к повышению качества их жизни. Таким образом, проведенные исследования показали, что наибольшей эффективностью в плане снижения побочных эффектов химиотерапии в комплексном лечении больных РШМ II-III стадий, а также в улучшении субъективного состояния больных и качества их жизни, обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая снижает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает показатели субъективного состояния больных и качества их жизни.

#### *Список литературы / References*

1. *Allarez R.* (DDR) and etoposide (VP 16) for the treatment of recurrent or advanced M., Munger K. Hemzar and zisplatin malignancies// Clin. Oncol., 2005. V. 16. P. 330-337.
2. *Begley J., Ribas A.* Targeted therapies to improve tumor immunotherapy // Clinical cancer research., 2008. V. 14. P.4385-4391.
3. *Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. et al.* Evaluation of new platinum-based treatment of regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup // J. Clin. Oncol., 2009. 27 (9). P.1419-1425.
4. *Boyce J., Fruchter R., Nicastri A.* Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. // Gynecol Oncol., 2011. 12. 154-165.
5. *Charoentong P., Angelova M., Efremova M., Gallasch R., Hackl H., Galon J., Trajanoski Z.* Bioinformatics for cancer immunology and immunotherapy // Cancer Immunol. Immunother, 2012. V. 61. № 11. P. 1885–1903.
6. *Cheever M.A.* Twelve immunotherapy drugs that could cure cancers // Immunol Rev., 2008. V. 222. P. 357–368.
7. *De Felice F., Marchetti C., Palaia I., Musio D., Muzii L., Tombolini V., Panici P.B.* Immunotherapy of Ovarian Cancer: The Role of Checkpoint Inhibitors // Journal of Immunology Research., 2015. P.1-7.
8. *Emens L.A.* Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade // Expert Rev. Anticancer Ther., 2012. V. 2. № 12. P. 1597–1611.