

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Быкова Е.А.<sup>1</sup>, Фалалеева Н.А.<sup>1</sup>, Мялина С.А.<sup>1</sup>, Шегай П.В.<sup>2</sup>,  
Гривцова Л.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Москва, Россия

**Резюме.** Рак шейки матки (РШМ) представляет собой наиболее частую злокачественную опухоль женских половых органов. В целом прогноз у пациенток с распространенным РШМ неблагоприятный. Вариантом выбора при IVB стадии заболевания и рецидивах является системная платиносодержащая химиотерапия. Ее эффективность составляет около 20-26%, продолжительность жизни — 12-13 месяцев. Несомненно поиск и разработка новых методов лечения данного заболевания представляют собой крайне актуальную задачу. Иммуноонкология возникла как потенциальная новая стратегия для улучшения результатов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Большое исследовательское внимание сосредоточено на возможности использования для иммунотерапии опухолей интерлейкина-2, фактора некроза опухоли (TNF) и интерферона-гамма (IFN $\gamma$ ), поскольку эти цитокины играют особенно важную роль в противоопухолевой защите организма. Благодаря активному поиску новых гибридных молекул на основе TNF $\alpha$  в современную практику онкологов входят специально разработанные отечественные рекомбинантные генно-инженерные противоопухолевые препараты, в частности препараты «Рефнот» (TNF $\alpha$ -тимозин- $\alpha$ 1) и «Ингарон» (IFN $\gamma$ ). Нами проанализирован результат комбинированного лечения (стандартная ПХТ 1 линии с добавлением цитокинотерапии в режиме «Рефнот + Ингарон») 1 больной рецидивным РШМ. По данным контрольного обследования по завершении курса ПХТ зарегистрирован полный ответ опухоли согласно критериям Recist 1.1., пациентке было продолжено проведение терапии цитокинами в монорежиме в качестве поддержки. В настоящее время по данным контрольных обследований каждые 3 мес. сохраняется полный регресс рецидивной опухоли, время наблюдения от окончания ПХТ составляет 28 мес. Хочется отметить, что при мониторинге состояния иммунной системы в ходе проведения терапии препаратами «Рефнот» и «Ингарон» отмечено увеличение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов до нормального уровня, повышение цитотоксического и противоопухолевого потенциала NK-клеток без увеличения их количества. Пациентка имеет хорошую переносимость терапии, наблюдается улучшение качества жизни, клинически значимых побочных эффектов не отмечено. Таким образом, в данном клиническом примере терапия препаратами «Рефнот» (TNF $\alpha$ -тимозин- $\alpha$ 1) и «Ингарон» (IFN $\gamma$ ) является безопасным методом поддерживающей терапии с положительным лечеб-

### Адрес для переписки:

Быкова Екатерина Александровна  
Медицинский радиологический научный центр  
имени А.Ф. Цыба  
249036, Россия, Калужская обл., г. Обнинск,  
ул. Королёва, 4.  
Тел.: 8 (920) 617-09-33.  
E-mail: bykowskayekaterina@yandex.ru

### Address for correspondence:

Ekaterina A. Bykova  
A. Tsyb Medical Radiological Research Center  
4 Korolev St  
Obninsk, Kaluga Region  
249036 Russian Federation  
Phone: +7 (920) 617-09-33.  
E-mail: bykowskayekaterina@yandex.ru

### Образец цитирования:

Е.А. Быкова, Н.А. Фалалеева, С.А. Мялина,  
П.В. Шегай, Л.Ю. Гривцова «Опыт применения  
цитокинотерапии в лечении рецидивного рака шейки  
матки» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2.  
С. 407-414. doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2665

© Быкова Е.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

E.A. Bykova, N.A. Falaleeva, S.A. Myalina, P.V. Shegai,  
L.Yu. Grivtsova "Experience of cytokine therapy  
in the treatment of recurrent cervical cancer", Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024,  
Vol. 26, no. 2, pp. 407-414.  
doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2665

© Bykova E.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-2665

ным эффектом, позволяющим эффективно контролировать рецидивный рак шейки матки на протяжении более 2 лет, а также значительно улучшить качество жизни пациентки. Данный вид терапии может быть рекомендован для применения в клинической онкологии.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, иммуноонкология, цитокины,  $TNF\alpha$ ,  $TNF\alpha$ -тимозин- $\alpha 1$ ,  $IFN\gamma$

## EXPERIENCE OF CYTOKINE THERAPY IN THE TREATMENT OF RECURRENT CERVICAL CANCER

Bykova E.A.<sup>a</sup>, Falaleeva N.A.<sup>a</sup>, Myalina S.A.<sup>a</sup>, Shegai P.V.<sup>b</sup>,  
Grivtsova L.Yu.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Center, a Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

<sup>b</sup> National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Cervical cancer is the most common malignant tumor of the female genital organs. In general, the prognosis in patients with advanced cervical cancer is unfavorable. The option of choice for stage IV of the disease and relapses is systemic platinum-containing chemotherapy. Its effectiveness is about 20-26%, life expectancy is 12 to 13 months. Undoubtedly, the search and development of new methods of treating this disease is an extremely urgent task. Immuno-oncology has emerged as a potential new strategy to improve the treatment outcomes of patients with malignant neoplasms. Much attention in research is focused on the opportunity of using interleukin-2, tumor necrosis factor (TNF) and interferon-gamma ( $IFN\gamma$ ) for tumor immunotherapy, since these cytokines play a special role in antitumor protection. Due to the active search for new hybrid molecules based on  $TNF\alpha$ , some domestically developed recombinant antitumor drugs are implicated into modern practice of clinical oncologists, in particular, “Refnot” ( $TNF\alpha$ -thymosin- $\alpha 1$ ) and “Ingaron” ( $IFN\gamma$  preparation). We analyzed the result of combined treatment (standard polychemotherapy at the 1<sup>st</sup> line augmented with cytokinotherapy including Refnot + Ingaron therapy) in one patient with recurrent cervical cancer. According to the control examination, upon completion of the polychemotherapy course, a complete tumor response was registered according to the Recist 1.1 criteria. The patient continued to receive cytokines as supporting therapy. Currently, according to control quarterly examinations, a complete regression of recurrent tumor persists from the end of polychemotherapy to 28 months of observation. One should note that when monitoring the state of the immune system during therapy with Refnot and Ingaron, we noted an increase in absolute and relative numbers of T cells to normal levels along with higher cytotoxic and antitumor potential of NK cells without increasing their number. The patient well tolerates the therapy, improved quality of life is documented, and there are no clinically significant side effects. Hence, the therapy with “Refnot” ( $TNF\alpha$ -thymosin- $\alpha 1$ ) and “Ingaron” ( $IFN\gamma$ ) in this clinical case proved to be a safe method of maintenance therapy with a positive therapeutic effect thus allowing effective control of recurrent cervical cancer for more than 2 years, as well as significantly improve quality of life of the patient. This type of therapy may be recommended for usage in clinical oncology.

**Keywords:** cervical cancer, immuno-oncology, cytokines,  $TNF\alpha$ ,  $TNF\alpha$ -тимозин- $\alpha 1$ ,  $IFN\gamma$

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) — наиболее частое злокачественное новообразование женских половых органов — оно составляет 9% от всех злокачественных опухолей у женщин. Основной причиной развития РШМ является генитальная папилломавирусная инфекция. Гистологически чаще всего наблюдается плоскоклеточный рак (около 90%), а также аденокарцинома (около 10%). Крайне редко в биоптатах опухоли РШМ встречается аденоплоскоклеточный и мелкоклеточный рак. При начальных стадиях заболевания

(карцинома *in situ*, IA стадия) возможно ограничиться хирургическим лечением в различных вариантах. При стадиях заболевания IB1 и IIA1 возможно и только проведение хирургического лечения, и только лучевой/химиолучевой терапии. Лечение IB2 и IIA2 стадий является самым дискуссионным — возможны варианты хирургического лечения в самостоятельном виде и с неoadъювантной химиотерапией, а также химиолучевая терапия в самостоятельном варианте. Стандартом лечения РШМ IIB-IVA является проведение химиолучевой терапии с еженедельным

введением цисплатина [4]. В целом прогноз у пациенток с распространенным РШМ неблагоприятный. При местнораспространенных формах заболевания, требующих либо хирургического, либо химиолучевого лечения, пятилетняя общая выживаемость составляет 75-85% [13, 14, 18]. При метастатическом и рецидивирующем РШМ данный показатель не превышает 15%. При IVB стадии и рецидивах заболевания рекомендовано системное противоопухолевое лечение — химиотерапия с включением препаратов платины, эффективность которой колеблется в пределах 20-26% при продолжительности жизни пациенток в 12-13 месяцев [12, 13, 14, 17, 18, 22, 26, 27]. В исследовании GOG 240 рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста бевацизумаб, добавленный к химиотерапии первой линии при рецидивирующем или метастатическом РШМ, продемонстрировал 36-48% эффективность. На фоне применения бевацизумаба общая выживаемость пациенток выросла до 17 месяцев [23]. Хотя результаты проведения второй линии химиотерапии у данной когорты пациенток также остаются неудовлетворительными. Несомненно, разработка новых методов терапии РШМ представляют собой крайне актуальную задачу в настоящее время.

Иммуноонкология — новый способ лечения злокачественных новообразований. Последние десятилетия изучения состояния иммунной системы пациентов с опухолями подтвердили связь нарушений функционирования иммунной системы с развитием злокачественных новообразований и зависимость выраженности угнетения специфического противоопухолевого иммунного ответа от объема опухолевого образования, что обосновало применение иммунотерапии и средств, меняющих биологический ответ организма на опухолевые клетки, — модификаторов биологических реакций — при комплексном подходе к лечению онкологических больных. Такими препаратами являются цитокины (интерлейкины (IL), интерфероны (IFN), фактор некроза опухолей (TNF), колониестимулирующие факторы), таргетные модуляторы иммунного ответа, иммуноконъюгаты и неспецифические иммуномодуляторы [4].

Цитокины — это малые растворимые белковые молекулы, секретируемые лимфоцитами, а также макрофагами, гранулоцитами, дендритными и некоторыми другими клетками в экстрацеллюлярное пространство. Они являются мощными и важнейшими медиаторами нормального функционирования иммунной системы. Выделяют 2 вида цитокинов: тип 1 — они оказывают иммуностимулирующее действие на Т-клетки, и

тип 2 — в значительной степени иммуносупрессивны. IL-2 и IFN $\gamma$  являются прототипическими цитокинами 1-го типа, тогда как IL-10 считается важным цитокином 2-го типа [21]. Регуляция гемопоэза, ангиогенеза, эмбриогенеза, апоптоза, хемотаксиса, воспаления и других иммунных реакций — основные функции цитокинов. Развитие многих патологий опосредовано этими белковыми молекулами, что ставит резонный вопрос о применении цитокинов в медицинской практике, в том числе в онкологическом секторе [4].

Терапевтическое использование рекомбинантных человеческих цитокинов представляло собой принципиальное доказательство в области иммунотерапии рака и умеренно успешную противоопухолевую стратегию в течение многих лет, особенно с HD-IL-2 (терапия высокими дозами IL-2), который считался с 1990-х годов примерно до 2010 года единственной одобренной FDA терапией с лечебным потенциалом для прогрессирующей меланомы и почечно-клеточного рака [21].

В настоящее время большой исследовательский интерес сосредоточен на возможности применения для иммунотерапии опухолей IL-2, TNF и IFN $\gamma$ , поскольку именно эти цитокины играют важную роль в противоопухолевой защите организма. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* были обнаружены множественные биологические эффекты данных цитокинов, что позволяет расценивать их действие как противоопухолевое [1, 5, 9]. IL-2 является одним из ключевых медиаторов иммунного ответа, а также проявляет противоопухолевые эффекты как в самостоятельном варианте при воздействии на организм опухоленосителей, так и в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией [2, 7, 8].

Интересен тот факт, что в онкологии терапевтическая эффективность цитокиновых лекарственных препаратов активно изучалась ещё в конце прошлого столетия, но широкого медицинского внедрения методы не получили в связи с неприемлемым профилем безопасности [19, 20].

TNF $\alpha$  был впервые обнаружен в 1975 г. в сыворотке мышей, инфицированных БЦЖ, и инъецированных липополисахаридом (LPS), как гликопротеин, способный вызывать геморрагический некроз сарком, трансплантированных мышам подкожно [11]. В 1984 г. после клонирования ДНК TNF был создан рекомбинантный человеческий фактор некроза опухолей [15]. TNF способен индуцировать апоптоз, некроз и аутофагию опухолевых клеток различного происхождения. При определенных же условиях TNF также может вызывать избирательное разрушение кровеносных сосудов в опухоли, что играет большую роль в его противоопухолевом эффекте [16, 28, 29]. В усло-

виях *in vitro* TNF усиливает цитотоксическое и апоптотическое действие химиопрепаратов в отношении клеток злокачественных опухолей [6]. Этот цитокин синтезируется главным образом клетками иммунной системы (макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами) и оказывает значительное влияние, как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Он способен активировать Т-клетки и дендритные клетки, что приводит к усилению противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [28]. Таким образом, TNF является основным регулятором иммунного и воспалительного ответа на опухоль, обладает выраженным цитотоксическим, цитостатическим и иммуномодулирующим эффектами [10].

Однако было показано, что рекомбинантный TNF высокотоксичен для человека при системном введении, что в свою очередь не позволяет достичь необходимых терапевтических доз. Исходя из этого, применение TNF в медицине оказалось ограничено его побочными эффектами и было временно прекращено.

Тем не менее, благодаря активной непрерывающейся разработке инновационных гибридных молекул, в основу которых положен TNF $\alpha$ , в современную практику онкологов постепенно входят созданные генно-инженерными методами отечественные рекомбинантные противоопухолевые препараты, в частности такие препараты, как «Рефнот» (TNF $\alpha$ -тимозин- $\alpha$ 1) и «Ингарон» (IFN $\gamma$ ) [3].

Препарат «Рефнот» прошел все фазы регистрационных клинических исследований в ведущих онкологических исследовательских центрах и в 2009 г. получил регистрационное удостоверение лекарственного средства, выданное Министерством здравоохранения РФ, для применения в онкологии [24, 25, 30]. «Рефнот» является оригинальной молекулой, содержащей два биологически активных соединения: TNF $\alpha$  и тимозин- $\alpha$ 1. Важной отличительной чертой препарата «Рефнот» является его низкая системная токсичность при сохранении противоопухолевых эффектов, характерных для TNF. Препарат обладает специфическим прямым действием на опухолевую клетку через TNF-рецепторы, запуская процесс запрограммированной клеточной смерти (апоптоз), в результате чего клетка-мишень погибает [24, 25, 30].

В настоящее время наиболее эффективное действие препарата «Рефнот» продемонстрировано в сочетании с препаратом «Ингарон» [24, 25, 30]. «Ингарон» также прошел весь цикл необходимых клинических исследований и с 2005 г. разрешен к медицинскому применению на территории РФ.

Ингарон — IFN $\gamma$  выполняет значимую функцию в регуляции иммунной системы, балансе клеточного и гуморального ответов, смещая реактивность в сторону первого, функционально связывая между собой лимфоциты с макрофагами, усиливая выработку цитокинов IL-1 и IL-12 макрофагами, стимулируя презентацию антигенов на поверхности измененных клеток и их последующий апоптоз, что подтверждено в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и обеспечивает прямой антипролиферативный эффект. Повышение цитотоксичности Т-лимфоцитов и активация естественных киллеров (NK-клеток) также играет немаловажную роль в повышении противоопухолевой активности комплексного воздействия IFN $\gamma$ . Помимо прочего, препарат обладает способностью блокировать ангиогенез. Особенностью действия препарата «Ингарон», как рекомбинантного иммунного IFN $\gamma$  человека, является его потенцирующее действие по активации рецепторов на поверхности опухолевых клеток, с которыми соединяется «Рефнот» [24, 25, 30].

Таким образом, при комбинации этих двух цитокиновых препаратов («Рефнот» и «Ингарон») достигается двойной терапевтический эффект: иммуномодуляция на уровне макроорганизма и прямое противоопухолевое действие, — что говорит о целесообразности их сочетания [24, 25, 30].

## Материалы и методы

Проанализирован результат комбинированного лечения (стандартная ПХТ с добавлением цитокинотерапии в режиме «Рефнот + Ингарон») 1 больной рецидивным раком шейки матки.

### Описание клинического случая

Пациентка А. 1981 г.р. (37 лет) в сентябре 2018 года обратилась за медицинской помощью с жалобами на появление кровянистых выделений из половых путей. При дообследовании по месту жительства был установлен диагноз: рак шейки матки cT2bN1M0, IIb ст. Диагноз был установлен на основании анамнеза, проведенного обследования и гистологического заключения (плоскоклеточный рак с признаками ороговения). С 21.09.2018 по 22.10.2018 г. проведен 1-й этап химиолучевого лечения: конформная ДЛТ на область малого таза, регионарного лимфоотока на ЛУЭ Halcyon Varian, с применением технологии ротационной лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка излучения (VMAT) и ежедневным контролем укладки пациента (СВСТ) РОД 2 Гр, СОД 46 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> (СД 294 мг) в/в. С 29.10.2018 по 17.11.2018 г. — проведен курс Брахитерапии на аппарате «Гаммед» (HDR, Ir192) РОД 7 Гр ДО



СОД 28 Гр. СКТ-топометрия, планирование параметров лечения.

Далее пациентка находилась под активным динамическим наблюдением у онколога по месту жительства. В августе 2019 года пациентка отметила появление отека правой нижней конечности, примесь крови в моче эпизодически различной интенсивности. В октябре обратилась за медицинской помощью, при обследовании установлен диагноз «лучевой цистит 3-й ст., постлучевой ректит, постлучевая язва мочевого пузыря» и выявлен тромбоз подвздошных вен справа с переходом на начальный отдел нижней полой вены. Консультирована сосудистым хирургом — назначена терапия антикоагулянтами. По данным МРТ органов малого таза от 03.10.2019 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления опухолевого инфильтрата вдоль наружных подвздошных сосудов справа.

Пациентка обратилась в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. На консилиуме с учетом прогрессирования заболевания, иммунофенотипа опухоли, характера предшествующего лечения и отмеченной ранее в анамнезе у пациентки истинной аллергической реакции на паклитаксел рекомендовано начать проведение ПХТ в режиме «Цисплатин» 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + «Гемцитабин» 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели (без таргетного препарата «Бевацизумаб» в связи с высоким риском развития кровотечения). С 01.11.2019 г. начато проведение вышеуказанной ПХТ. По результатам контрольного обследования от 10.01.2020 г. после 3 циклов ПХТ согласно критериям Recist 1.1 у пациентки зарегистрирована стабилизация заболевания. Анализ состояния иммунной системы пациентки показал наличие лимфоцитопе-

нии, повышение процента В-лимфоцитов, снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, а также снижение количества НК-клеток и повышение процента регуляторных Т-клеток.

Пациентке было продолжено проведение стандартной ПХТ с добавлением цитокинотерапии в режиме «Рефнот» по 100 000 ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо + «Ингарон» через день в/м в ягодичную область или п/к в живот по 500 000 МЕ» (согласно методическим рекомендациям по применению препаратов «Рефнот» и «Ингарон»). По данным контрольного обследования от 23.03.2020 г. после суммарно 6 циклов ПХТ в комбинации с цитокинотерапией зарегистрирован полный ответ опухоли согласно критериям Recist 1.1.

## Результаты

Хочется отметить тот факт, что с 03.2020 г. и по настоящее время пациентка продолжает получать вышеописанную терапию цитокинами в монорежиме в качестве поддержки, по данным контрольных обследований каждые 3 мес. сохраняется полный регресс рецидивной опухоли (рис. 1, 2, 3). При мониторинге состояния иммунной системы в ходе проведения терапии препаратами «Рефнот» и «Ингарон» отмечено увеличение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов до нормального уровня, повышение цитотоксического и противоопухолевого потенциала НК-клеток без увеличения их количества. Пациентка имеет хорошую переносимость терапии, наблюдается улучшение качества жизни, клинически значимых побочных эффектов не отмечено.

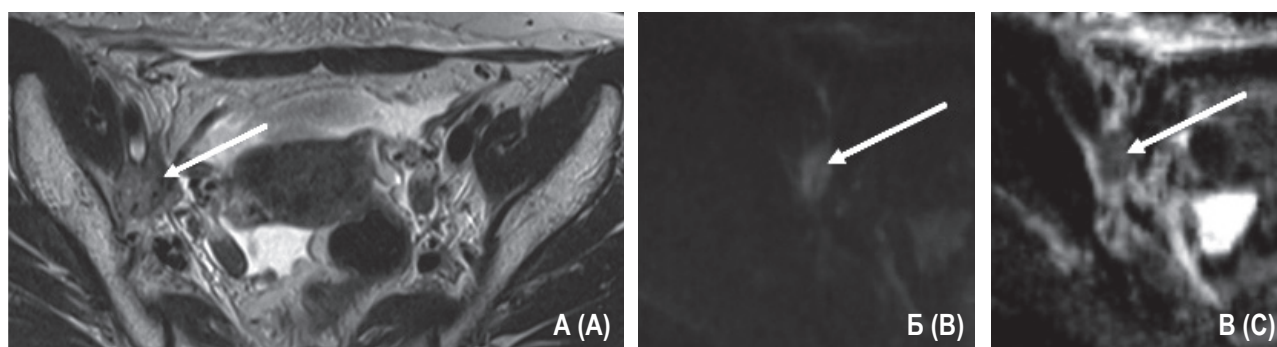


Рисунок 1. МР-изображение пациентки А. до начала лечения (03.10.2019), T2-ВИ, ак (А) и DWI (Б) с построением ADC-карты (В)

Примечание. По ходу наружных подвздошных сосудов (НПС) справа определяется конгломерат увеличенных лимфатических узлов, размерами около 2,7 × 2 × 4,2 см (А – стрелка) с признаками высокого сигнала на ДВИ (Б) и низкого сигнала на ADC-картах (В – стрелка).

Figure 1. MRI image of patient A. before treatment (October 3, 2019), T2-WI, ax (A) and DWI (B) with ADC card connection (C)

Note. Along the course of the external iliac vessels (IJV), a conglomerate of enlarged lymph nodes measuring about 2.7 × 2 × 4.2 cm (A, arrow) with signs of a high signal on DWI (B) and a low signal on ADC cards (C, arrow) are determined on right.

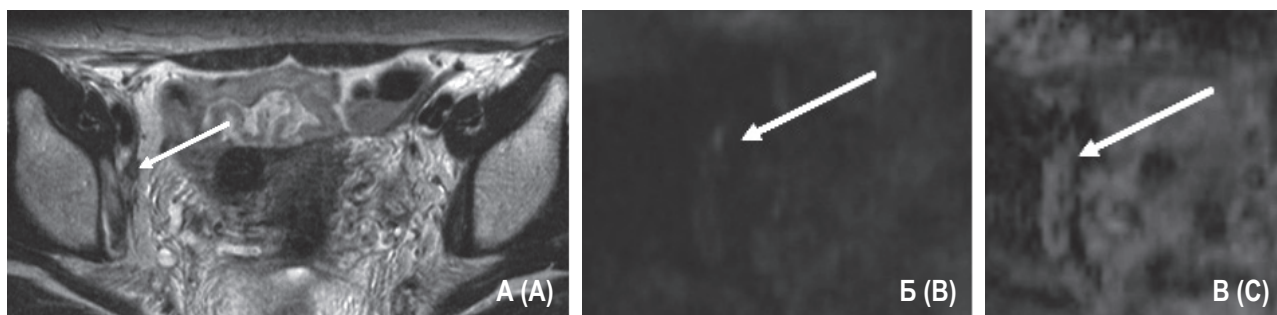


Рисунок 2. МР-изображение через 3 курса ПХТ (10.01.2020), T2-ВИ, ак (А) и DWI (Б) с построением ADC-карты (В)

Примечание. На месте определявшегося конгломерата по ходу НПС визуализируется участок уплотнения размерами около  $2,1 \times 0,6 \times 3,1$  см (А – стрелка), без достоверных признаков ограничения диффузии (Б, В – стрелка).

Figure 2. MR image after 3 courses of PCT (January 10, 2020), T2-WI, ax (A) and DWI (B) with the construction of an ADC map (C)  
Note. In the place of the identified conglomerate along the LSL, a compaction area is visualized with dimensions of about  $2.1 \times 0.6 \times 3.1$  cm (A, arrow), without reliable signs of diffusion limitation (B, C, arrow).

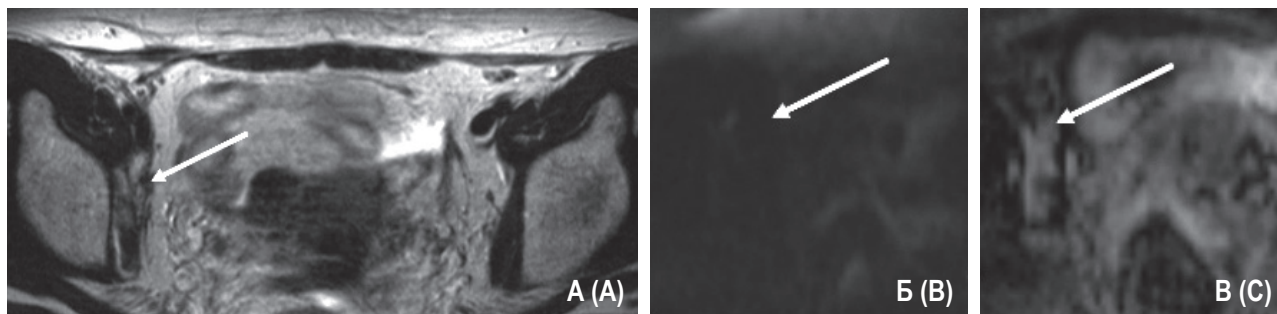


Рисунок 3. МР-изображение пациентки через 28 мес. после окончания ПХТ (15.03.2022), T2-ВИ, ак (А) и DWI (Б) с построением ADC-карты (В)

Примечание. В проекции ранее определявшегося конгломерата визуализируется зона фиброзно-рубцовых изменений (А) без признаков ограничения диффузии (Б, В – стрелка).

Figure 3. MR image of the patient after 28 months. after the end of PCT (March 15, 2022), T2-WI, ax (A) and DWI (B) with the construction of an ADC-map (C)

Note. In the projection of the previously determined conglomerate, a zone of fibrous-cicatricial changes is visualized (A) without signs of diffusion limitation (B, C, arrow).

## Обсуждение

В данном клиническом примере терапия препаратами «Рефнот» (TNF $\alpha$ -тимозин- $\alpha$ 1) и «Ингарон» (IFN $\gamma$ ) является безопасным методом поддерживающей терапии с положительным лечебным эффектом, позволяющим эффективно

контролировать рецидивный рак шейки матки на протяжении более 2 лет, а также значительно улучшить качество жизни пациентки. Данный вид терапии может быть рекомендован для применения в клинической онкологии.

### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

## Список литературы / References

- Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. II. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология, 2009. Т. 11, № 2. С. 86-93. [Berezhnaya N.M. Role of immune system cells in tumor microenvironment. II. Interaction of the immune system cells with other microenvironment components. *Onkologiya = Oncology*, 2009, Vol. 11, no. 2, pp. 86-93. (In Russ.)]
- Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Подпетов Ю.И., Соколова В.Д., Алексеева И.С., Завольская Ж.А., Маркович А.А., Рахманкулова З.П. Возможности иммунотерапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал, 2008. № 4. С. 86-94. [Platinskiy L.V., Bryuzgin V.V., Podistov Yu.I., Sokolova V.D., Alekseeva I.S., Zavolskaya Zh.A., Markovich A.A., Rakhmankulova Z.P. The opportunity of immunotherapy in cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2008, no. 4, pp. 86-94. (In Russ.)]

3. Решетников А.В., Присяжная Н.В., Соболев К.Э. Медико-социологическая оценка качества жизни онкологических больных, получающих терапию отечественными цитокинами // Социология медицины, 2016. Т. 15, № 1. С. 52-57. [Reshetnikov A.V., Prisiazhnaya N.V., Sobolev K.E. The medical sociological evaluation of quality of life of oncologic patients receiving therapy with national cytokines. *Sotsiologiya meditsiny = Sociology of Medicine*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 52-57. (In Russ.)]
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е изд. Расш. и доп. М.: Практическая медицина, 2018, с. 271-277, 58-65. [Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Ed. by N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. 4<sup>th</sup> ed. Expanded and supplemented]. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018, pp. 271-277, 58-65.
5. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии // Российский аллергологический журнал, 2007. № 1. С. 5-19. [Simbirtsev A.S. Cytokines in immunogenesis and allergy treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal*, 2007, no. 1, pp. 5-19. (In Russ.)]
6. Славина Е.Г., Бигвава Х.А., Заботина Т.Н., Борунова Т.Н., Морозова Л.Ф., Черткова А.И., Нуртдинова В.А., Кадагидзе З.Г. Модификация фактором некроза опухоли (ФНО) цитотоксического и апоптотического действия противоопухолевых лекарств в клетках меланомы человека // Российский биотерапевтический журнал, 2009. Т. 8, № 4. С. 37-44. [Slavina E.G., Biguava H.A., Zabolina T.N., Borunova F.F., Morozova L.F., Chertkova A.I., Nurtidinova V.A., Kadagidze Z.G. The interaction of tumor necrosis factor (tnf- $\alpha$ ) with antitumor drugs at the induction of cytotoxicity and apoptosis in the human melanoma cells. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2009, Vol. 8, no. 4, pp. 37-44. (In Russ.)]
7. Славина Е.Г., Черткова А.И., Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г. Рефнот – новый иммуномодулятор в онкологии // Российский биотерапевтический журнал, 2016. Т. 15, № 1. С. 100-101. [Slavina E.G., Chertkova A.I., Abramov M.E., Kadagidze Z.G. Refnot – a new immunomodulator in oncology. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 100-101. (In Russ.)]
8. Титов К., Шамилов Ф., Рябчиков Д., Егорова А., Киселевский М., Тупицын Н., Сельчук В. Современные возможности иммунотерапии при раке молочной железы // Врач, 2015. № 7. С. 37. [Titov K., Shamilov F., Ryabchikov D., Egorova A., Kiselevsky M., Tupitsin N., Selchuk V. Current possibilities of immunotherapy for breast cancer. *Vrach = Doctor*, 2015, no. 7, p. 37. (In Russ.)]
9. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
10. Alexander H.R.Jr, Bartlett D.L., Libutti S.K., Pingpank J.F., Fraker D.L., Royal R., Steinberg S.M., Helsabeck C.B., Beresneva T.H. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal center. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009, Vol. 16, no. 7, pp. 1852-1859.
11. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1975, Vol. 72, pp. 3666-3670.
12. Hreshchyshyn M.M., Aron B.S., Boronow R.C., Franklin E.W. 3<sup>rd</sup>, Shingleton H.M., Blessing J.A. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1979, Vol. 5, no. 3, pp. 317-322.
13. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B., Muderspach L.I., Chafe W.E., Suggs C.L. 3rd, Walker J.L., Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1999, Vol. 340, no. 15, pp. 1154-1161.
14. Morris M., Eifel P.J., Lu J., Grigsby P.W., Levenback C., Stevens R.E., Rotman M., Gershenson D.M., Mutch D.G. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, Vol. 340, no. 15, pp. 1137-1143.
15. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S., Seeburg P.H., Derynck R., Palladino M.A., Kohr W.J., Aggarwal B.B., Goeddel D.V. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*, 1984, Vol. 312, pp. 724-729.
16. Petersen S.L., Wang L., Yalcin-Chin A., Li L., Peyton M., Minna J., Li L., Peyton M., Minna J., Harran P., Wang X. Autocrine TNF alpha signaling renders human cancer cells susceptible to Smac-mimetic-induced apoptosis. *Cancer Cell.*, 2007, Vol. 12, pp. 445-456.
17. Randall L.M., Monk B.J., Darcy K.M., Tian C., Burger R.A., Liao S.Y., Peters W.A., Stock R.J., Fruehauf J.P. Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2009, Vol. 112, no. 3, pp. 583-589.
18. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T., Deppe G., Maiman M.A., Clarke-Pearson D.L., Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, Vol. 340, no. 15, pp. 1144-1153.
19. Scott N.W., Fayers P.M., Bottomley A., Aaronson N.K., de Graeff A., Groenvold M., Koller M., Petersen M.A., Sprangers M.A. Comparing translations of the EORTC QLQ-C30 using differential item functioning analysis. *Quality Life Res.*, 2006, Vol. 15, pp. 1103-1115.
20. Shumaker S.A., Naughton M.J. The international assessment of health related quality of life: a theoretical perspective. In: the international assessment of health related quality of life: theory, translation, measurement and analysis. Oxford, England, 1995, pp. 34-42.
21. Silk A.W., Margolin K. Cytokine Therapy. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2019, Vol. 33, no. 2, pp. 261-274.



22. Stehman F.B., Ali S., Keys H.M., Muderspach L.I., Chafe W.E., Gallup D.G., Walker J.L., Gersell D. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, Vol. 197, no. 5, pp. 503.e1-503.e6.
23. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. 3rd, 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, Vol. 370, no. 8, pp. 734-743.
24. Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F., Merryweather J., Wolpe S., Milsark I.W., Hariri R.J., Fahey T.J., Zentella A., Albert J.D., Shires G.T., Cerami A. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*, 1986, pp. 470-474.
25. Tracey K.J., Wei H., Manogue K.R., Fong Y., Hesse D.G., Nguyen H.T., Kuo G.C., Beutler B., Cotran R.S., Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J. Exp. Med.*, 1988, Vol. 167, pp. 1211-1217.
26. Vale C.L., Tierney J.F., Davidson S.E., Drinkwater K.J., Symonds P. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2010, Vol. 22, no. 7, pp. 590-601.
27. Varia M.A., Bundy B.N., Deppe G., Mannel R., Averette H.E., Rose P.G., Connelly P. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, Vol. 42, no. 5, pp. 1015-1023.
28. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.*, 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 1275-1288.
29. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.*, 2001, Vol. 15, pp. 2922-2933.
30. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care*, 1992, Vol. 30, pp. 473-483.

**Авторы:**

**Быкова Е.А.** — врач-онколог отдела противоопухолевого лекарственного лечения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Фалалеева Н.А.** — д.м.н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Мялина С.А.** — врач-рентгенолог, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Шегай П.В.** — к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Москва, Россия

**Грицова Л.Ю.** — д.б.н., заведующая отделом лабораторной медицины, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

**Authors:**

**Bykova E.A.**, Oncologist, Department of Antitumor Drug Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, a Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

**Falaleeva N.A.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, a Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

**Myalina S.A.**, Clinical Radiologist, Junior Research Associate, Department of Radiation Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, a Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

**Shegai P.V.**, PhD (Medicine), Deputy Director for Research, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

**Gritsova L.Yu.**, PhD, MD (Biology), Head, Department of Laboratory Medicine, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, a Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

Поступила 10.03.2023  
Отправлена на доработку 16.03.2023  
Принята к печати 26.03.2023

Received 10.03.2023  
Revision received 16.03.2023  
Accepted 26.03.2023