

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.38-002.155-02:616-006.04]-085.37

Титов К.С.^{1,2}, Демидов Л.В.¹, Шубина И.Ж.¹, Грицай А.Н.¹, Егорова А.В.², Киселевский М.В.¹

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ БИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМИ СЕРОЗИТАМИ

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Проведена оценка клинической эффективности и безопасности применения методов внутриполостной клеточной биотерапии с использованием аллогенных лимфокинактивированных киллерных (ЛАК) клеток в комбинации с рекомбинантным интерлейкином-2. В исследование были включены пациенты с опухолевыми серозитами, резистентные к системной противоопухолевой терапии. Сделано заключение, что внутриполостная иммунотерапия высокоэффективна и хорошо переносима больными.

Ключевые слова: иммунотерапия; опухолевые серозиты; интерлейкин-2; ЛАК-клетки.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20(2): 8–12.

CLINICAL EFFICIENCY OF INTRA-CAVITY BBIOTHERAPY PATIENTS WITH MALIGNANT EFFUSIONS

Titov K.S.^{1,2}, Demidov L.V.¹, Shubina I.Zh.¹, Gritsay A.N.¹, Egorova A.V.², Kiselevsky M.V.¹¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

The study evaluated feasibility, safety and effectiveness of cell biototherapy based on allogenic LAK-cells in combination with recombinant interleukin-2 (IL-2) used for sistem antitumor immunotherapy. The clinical study involved cancer patients with metastatic effusions resistant to systemic chemotherapy. The results showed that intra-cavity immunotherapy was highly effective and well tolerated in treatment of patients with malignant effusions.

Key words: immunotherapy; metastatic effusions; interleukin-2; LAK-cells.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(2): 8–12. (In Russ.)

Correspondence to: Konstantin Titov – MD, PhD; e-mail: ks-titov@mail.ru.

Received 15.01.15

Применение биотерапии, в частности клеточной иммунотерапии, все чаще в последнее время эффективно используют в онкологии [1–8].

Для повышения эффективности системы противоопухолевого иммунитета используют различные иммуномодуляторы и активированные иммунокомпетентные клетки. Метод клеточной адоптивной иммунотерапии основан на экстракорпоральной генерации в присутствии рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2), лимфокинактивированных киллеров (ЛАК) с их последующим введением в организм больного. Для реализации лизиса клеток-мишеней ЛАК, как и естественным киллерам, не нужна антигенная презентация: сигналом для киллинга служит отсутствие или слабая экспрессия на опухолевых клетках главного комплекса гистосовместимости. Нередко низко- и недифференцированные опухолевые клетки на различных стадиях своей прогрессии теряют данные комплексы и соответственно становятся уязвимыми для естественных киллеров и ЛАК-клеток. Группа

американских ученых во главе со Стивом Розенбергом в начале 90-х годов прошлого столетия проводила первые клинические исследования системного введения ИЛ-2 в комбинации с ЛАК-клетками. Клиническая эффективность данного вида клеточной терапии составила не более 20–25% [9, 10].

В последние годы появились новые сведения об эффективном применении ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии при различных злокачественных новообразованиях [6, 9, 11]. Наилучшие клинические эффекты были получены при локальных введениях ИЛ-2 и ЛАК, в частности при внутриполостном лечении опухолевых серозитов [2, 3, 12]. Внутриплевральное введение ИЛ-2 и аутологичных ЛАК-клеток продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость, при этом в наиболее крупном исследовании общий объективный ответ на внутриплевральную клеточную иммунотерапию составил 94,5% [12]. Ранее было показано, что донорские (аллогенные) ЛАК-клетки обладают более высокой противоопухолевой цитотоксичностью, чем аутологичные ЛАК-клетки онкологических больных, также они показали хорошую клиническую эффективность и удовлетворительную переносимость [12, 13]. Для того чтобы компенсировать недостаточную численность аутологичных лимфоцитов в опухолевых экссудатах и нивелировать супрессорную актив-

Для корреспонденции: Титов Константин Сергеевич – канд. мед. наук, хирург-онколог отделения биотерапии опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина, доцент каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: ks-titov@mail.ru.

ность Т-регуляторных клеток, для иммунотерапии опухолевых серозитов было предложено использовать аллогенные ЛАК-клетки в комбинации с отечественным препаратом «Ронколейкин» (рекомбинантный интерлейкин-2 человека, ООО НПК «Биотех», Россия).

Цель исследования – сравнительная оценка клинической эффективности и переносимости внутриполостной клеточной и ИЛ-2-иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами, резистентных к системной противоопухолевой терапии с использованием рекомбинантного ИЛ-2 и аллогенных ЛАК-клеток.

Материал и методы

С 2003 по 2012 г. в ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» было проведено научное исследование по изучению клинической эффективности и переносимости внутриполостной биотерапии у больных с опухолевыми серозитами, резистентных к системной терапии, с использованием аллогенных (донорских) ЛАК-клеток в комбинации с рекомбинантным ИЛ-2 – ронколейкином или в монорежиме только с ИЛ-2.

В исследование были включены 175 больных с экссудативными формами злокачественных новообразований. Из них 65 пациентов с односторонними опухолевыми плевритами (рак молочной железы – 38 человек, рак яичника – 12, немелкоклеточный рак легкого – 10 и рак почки – 5), 72 пациента с опухолевыми асцитами (рак яичника – 40, рак желудка – 19, рак толстой кишки – 8, рак поджелудочной железы – 4, рак фатерова сосочка – 1) и 38 больных с опухолевыми перикардитами (рак молочной железы – 16, немелкоклеточный рак легкого – 15, рак яичника – 6, мезотелиома плевры – 1). Во всех случаях диагноз был морфологически подтвержден. Лечение проходили 48 (27,4%) мужчин и 127 (72,6%) женщин в возрасте от 18 до 75 лет.

Все больные до начала внутриполостной биотерапии получали комплексное лечение, включающее системное лекарственное лечение: химио-, гормоно- или таргетную терапию от двух до трех линий или комбинированное лечение (лучевое лечение и лекарственная терапия также от двух до трех линий). На момент включения в данное исследование практически все пациенты уже имели резистентность к различным видам системной противоопухолевой терапии.

Объем экссудата при его первичной эвакуации составил при плеврите от 1,5 до 5,5 л, при асците – от 3 до 10 л, а при перикардите – от 200 до 600 мл. Серозные полости дренировали по стандартным методикам с установкой в них дренажа на время проведения клеточной иммунотерапии. Перед началом внутриполостной иммунотерапии, в середине и по ее окончании производили забор экссудата на цитологическое исследование для оценки наличия и регрессии опухолевого процесса, а также количества и типов лимфоидных клеток.

Аллогенные ЛАК-клетки генерировали из мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови здоровых доноров, полученных путем лейкофереза в отделении переливания крови ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», далее в лаборатории клеточного иммунитета их выделяли по стандартной методике на одноступенчатом градиенте плотности фиколла

– урографина ($p = 1,077$ г/мл). В лаборатории через сутки инкубации МНК в полной культуральной среде на основе RPMI-1640 в присутствии ИЛ-2 из них отбирали суспензию не прилипших к пластику клеток и продолжали их инкубировать в полной культуральной среде с ИЛ-2 (1000 МЕ/мл) в течение 72 ч для генерации ЛАК. Пролиферативную активность ЛАК-клеток измеряли в колориметрическом тесте с использованием витального красителя AlamarBlue (BioSource, США) в стерильных условиях, используя ламинарный бокс с горизонтальным потоком воздуха (Juan VFS 90). После проведения соответствующих тестов на цитотоксическую активность и иммунофенотипирования полученные ЛАК-клетки в стерильных емкостях передавали в клинику для внутриполостного введения больным с опухолевыми серозитами.

Перед началом проведения внутриполостной биотерапии пораженную опухолью серозную полость дренировали по стандартным методикам с установкой в нее системы «Плеврокан» (В. Braun, Германия) на 7 дней при перикардите, на 14 дней при плеврите и на 21 день при асците. После цитологической верификации опухолевого серозита в серозную полость вводили ронколейкин (ИЛ-2) по 1 млн МЕ ежедневно (5 дней при перикардите, 10 – при плеврите и 15 – при асците) или в случаях комбинированной иммунотерапии – ЛАК-клетки по 100–150 млн клеток от 2 до 6 введений за время лечения. Через день перед введением биопрепаратов серозная полость максимально осушалась. После окончания иммунотерапии Плеврокан удаляли из серозной полости. Все больные получили по одному курсу внутриполостной биотерапии.

За полный ответ принимали полное отсутствие накопления экссудата в серозной полости после окончания внутриполостной биотерапии, а за частичный – количество экссудата в серозной полости с его уменьшением более чем на 50% от исходного до начала лечения. Объективный эффект от биотерапии оценивали с помощью лучевых методов диагностики через 3–4 нед после завершения данного лечения и далее каждые 3 мес.

Для оценки силы связи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена, качественных признаков – метод вычисления ранговой корреляции по Кендаллу. Сравнение выживаемости производили с помощью Logrank-теста. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для статистического анализа использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics 19 и MedCalc v. 11.6.0.0.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов, включенных в исследование, опухолевый серозит был верифицирован цитологическим методом. До начала внутриполостной биотерапии у 116 (66,3%) больных в удаленном из серозной полости экссудате обнаруживали множество опухолевых клеток, у 39 (22%) – единичные, кроме того, следует отметить, что у всех больных присутствовали лимфоидные клетки от 1–3 до 12–16 в поле зрения, а также отмечали мезотелиоциты и гистиоидные клетки (рис. 1, а). В середине иммунотерапии в экссудате опухолевые клетки либо отсутствовали,

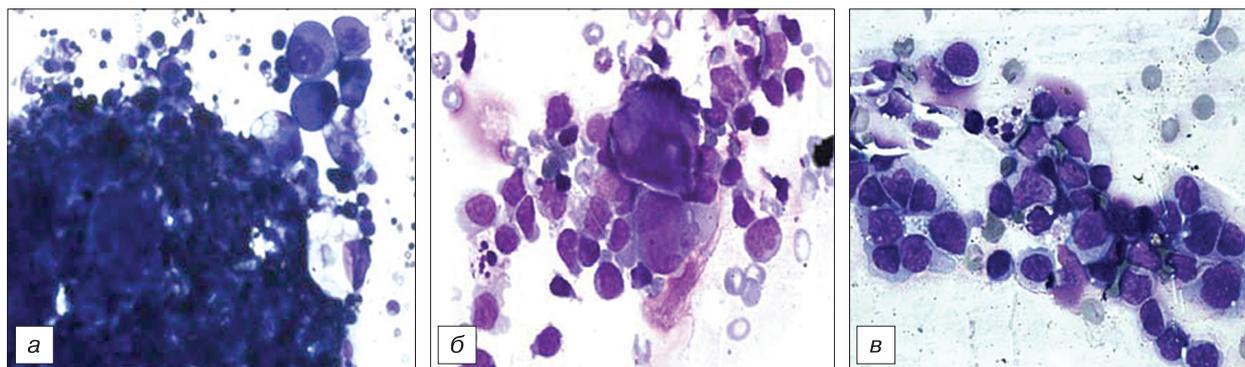


Рис. 1. Метастатический рак яичника, состояние после комбинированного лечения (хирургическое лечение с последующими тремя линиями химиотерапии).

а – цитограмма опухолевого экссудата до начала внутрибрюшинной иммунотерапии. Окраска азуром и эозином. $\times 400$; *б, в* – цитограмма в середине и после внутрибрюшинной иммунотерапии. Окраска азуром и эозином. $\times 900$.

либо были представлены в незначительном количестве, как правило, преобладали клетки типа иммунобластов (ЛАК-клетки) – 15–20 в поле зрения, единично встречались клетки мезотелия, эозинофилы – 4–6 в поле зрения (рис. 1, *б*). По окончании иммунотерапии в подавляющем большинстве случаев у 140 (80%) больных опухолевые клетки отсутствовали, по-прежнему преобладали ЛАК-клетки, клетки мезотелия также были представлены единично (рис. 1, *в*).

Больная Б., 63 года. Прогрессирование опухолевого процесса: канцероматоз брюшины, опухолевый асцит. Состояние после внутрибрюшинной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии. Полная регрессия асцита и частичная регрессия метастазов по брюшине. На цитограмме опухолевого экссудата до начала внутрибрюшинной иммунотерапии (см. рис. 1, *а*) представлены конгломерат опухолевых клеток, а также незначительное количество зрелых лимфоцитов. На цитограммах опухолевого экссудата в середине (см. рис. 1, *б*) и после внутрибрюшинной иммунотерапии (см. рис. 1, *в*) видны единичные опухолевые клетки в стадии деградации, окруженные активированными лимфоцитами типа иммунобластов (пролимфоцитов), в конце иммунотерапии в остаточных количествах асцита опухолевые клетки отсутствовали, отмечены апоптотические тельца и активированные лимфоциты.

Больной К., 72 года. На рис. 2 приведены его КТ-томограммы с метастатическим раком правого легкого, ранее без эффекта получавшего 1-ю линию ПХТ по схеме: паклитаксел + карбоплатин, у которого через 4 нед после завершения внутриплевральной ИЛ-2-иммунотерапии была отмечена полная регрессия плеврита.

Периферический рак правого легкого (аденокарцинома) с метастазами по плевре справа. Опухолевый плеврит справа. Состояние после 1-й линии ПХТ. Прогрессирование: увеличение плеврита справа. Наличие экссудата в правой плевральной полости: до внутриплевральной иммунотерапии (см. рис. 2, *а*) и полное его отсутствие через 1 мес после завершения иммунотерапии (см. рис. 2, *б*).

Цитологические показатели по окончании иммунотерапии прямо коррелировали с положительными клиническими эффектами.

94 (53,7%) пациента с опухолевыми серозитами получили внутрисплетную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию. При опухолевых плевритах объективный ответ на внутрисплетную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию был отмечен у 28 (93,4%) пациентов, отсутствие эффекта – у 2 (6,6%). У 4 (13,3%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы плеврита после внутрисплетной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии. Время продолжительности ответа на данную иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 8,5 мес.

При опухолевых асцитах объективный ответ на внутрибрюшинную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию отмечен у 30 (73,2%) больных; отсутствие эффекта было у 11 (26,8%) пациентов. У 8 (19,5%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы асцита после иммунотерапии. Время продолжительности ответа на внутрибрюшинную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 5,1 мес.

При опухолевых перикардитах объективный ответ на вну-

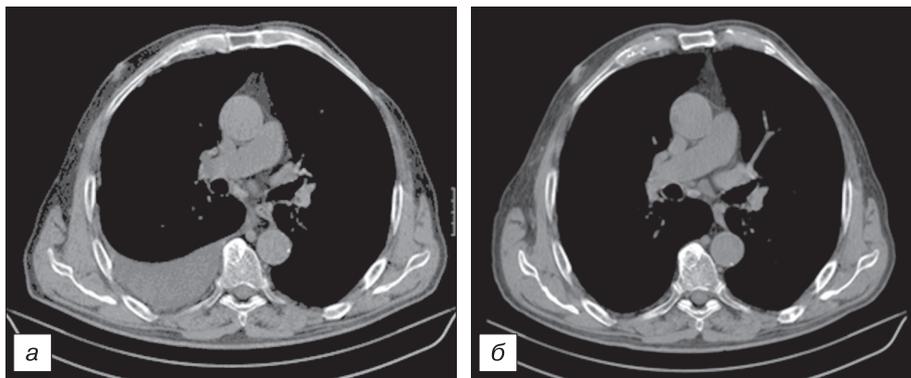


Рис. 2. Компьютерная томограмма метастатического центрального рака правого легкого.

а – наличие экссудата до внутрисплетной иммунотерапии; *б* – полное отсутствие экссудата через 1 мес после завершения иммунотерапии.

Таблица 1

Клиническая эффективность внутриполостной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии у больных с химиорезистентными опухолевыми серозитами

Клиническая эффективность	Плеврит (n = 30)	Асцит (n = 41)	Перикардит (n = 23)
Полный ответ	17 (56,7)	16 (39,1)	14 (60,9)
Частичный ответ	11 (36,7)	14 (34,1)	8 (34,8)
Объективный ответ	28 (93,4)	30 (73,2)	22 (95,7)
Без эффекта	2 (6,6)	11 (26,8)	1 (4,3)
Рецидив серозита	4 (13,3)	8 (19,5)	2 (8,7%)
Время продолжительности ответа, мес	8,5	5,1	3,4

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках – проценты.

триперикардальную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию был отмечен у 22 (95,7%) больных; отсутствие эффекта было у 1 (4,3%) пациента. У 2 (8,7%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы перикардита после иммунотерапии. Время продолжительности ответа на внутриперикардальную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 3,4 мес (табл. 1).

81 (46,3%) пациент с опухолевыми серозитами получил внутриполостную ИЛ-2-иммунотерапию. При опухолевых плевритах объективный ответ на внутриплевральную ИЛ-2-иммунотерапию был отмечен у 28 (80%) пациентов, отсутствие эффекта выявлено у 7 (20%). У 7 (28,8%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы плеврита после внутриплевральной ИЛ-2-иммунотерапии. Время продолжительности ответа на данную иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 7,9 мес.

При опухолевых асцитах объективный ответ на внутрибрюшинную ИЛ-2-иммунотерапию отмечен у 19 (61,3%) больных, отсутствие эффекта выявлено у 12 (38,7%) пациентов. У 7 (25,8%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы асцита после иммунотерапии. Время продолжительности ответа на внутрибрюшинную ИЛ-2-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 4,8 мес.

При опухолевых перикардитах объективный ответ на внутриперикардальную ИЛ-2-иммунотерапию был отмечен у 13 (86,7%) больных, отсутствие эффекта было отмечено у 2 (13,3%) пациентов. У 1 (8,7%) больного был выявлен рецидив перикардита после иммунотерапии. Время продолжительности ответа на внутриперикардальную ИЛ-2-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 3,2 мес (табл. 2).

Пациенты с опухолевыми серозитами в основном хорошо переносили внутриполостную биотерапию как клеточную, так и в монорежиме с ИЛ-2. В отличие от системной цитостатической химиотерапии иммунотерапия имела гораздо меньше побочных эффектов, главным образом явления гриппоподобного синдрома: гипертермию и общую слабость. Как правило, реакция гипертермии у больных проявлялась после 1 или 2 введений ИЛ-2 и ЛАК-клеток, наступала через 1–2 ч после начала иммунотерапии и наблюдалась в течение 3–4 ч, по-

Таблица 2

Клиническая эффективность внутриполостной ИЛ-2 – иммунотерапии у больных с химиорезистентными опухолевыми серозитами

Клиническая эффективность	Плеврит (n = 5)	Асцит (n = 31)	Перикардит (n = 15)
Полный ответ	13 (37,2)	6 (19,4)	8 (53,4)
Частичный ответ	15 (42,8)	13 (41,9)	5 (33,3)
Объективный ответ	28 (80,0)	19 (61,3)	13 (86,7)
Без эффекта	7 (20,0)	12 (38,7)	2 (13,3)
Рецидив серозита	8 (22,8)	7 (25,8)	1 (6,6)
Время продолжительности ответа, мес	7,9	4,8	3,2

сле чего происходило постепенное снижение температуры до исходных значений, и не всегда требовала применения антипиретиков.

При этом важно отметить, что на фоне применения обоих видов иммунотерапии не было выявлено случаев гематологической, почечной и нейротоксичности. Аллергические реакции и какие-либо иные виды непереносимости иммунотерапии, требующие отмены лечения или снижения доз ИЛ-2, не были зарегистрированы.

Вместе с тем гипертермию не следует расценивать только как побочную реакцию иммунотерапии, она главным образом является проявлением специфического действия ИЛ-2 и ЛАК-стимуляции системы противоопухолевого иммунитета.

Предложенные методы внутриполостной биотерапии с использованием отечественного рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) в комбинации с аллогенными (донорскими) ЛАК-клетками или в монорежиме представляют собой высокоэффективные и безопасные методы лечения больных с опухолевыми серозитами, резистентных к системной противоопухолевой терапии. При сравнении двух методов внутриполостной биотерапии значимой разницы по клиническому эффекту и переносимости между ними установлено не было.

На основании полученных данных лечение больных с опухолевыми серозитами можно начинать с внутриполостной ИЛ-2-иммунотерапии как эффективного, безопасного и, что важно отметить, в отличие от клеточной иммунотерапии наиболее доступного метода лечения в отечественной практике врача-онколога. Данный метод иммунотерапии может применяться амбулаторно и позволяет улучшить продолжительность и качество жизни больных с опухолевыми серозитами, резистентных к системной терапии.

Заключение

В процессе внутриполостной биотерапии, согласно результатам цитологического исследования экссудата, у больных с опухолевыми серозитами на фоне появления активированных лимфоцитов отмечается дегенерация опухолевых клеток с их последующим исчезновением, что коррелирует с наступлением объективного клинического эффекта. Внутриполостная ИЛ-2-иммунотерапия у больных с опухолевыми серозитами наравне с ИЛ-2/ЛАК-терапией

характеризуется высокой клинической эффективностью и позволяет достичь объективного ответа при опухолевых плевритах (80%, продолжительность ответа 8,5 мес), опухолевых асцитах (73,2%, 5,1 мес) и опухолевых перикардитах (95,7%, 3,4 мес). Данный вид иммунотерапии был хорошо переносим пациентами и не вызывал серьезных побочных эффектов, за исключением умеренных и обратимых проявлений гриппоподобного синдрома.

Таким образом, на основании полученных в исследовании данных внутриполостная ИЛ-2-биотерапия как наиболее доступный метод лечения в онкологической практике может эффективно применяться при опухолевых серозитах у больных при прогрессировании опухоли после 2–3 линий системной лекарственной терапии, не токсична и имеет хороший профиль переносимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия при злокачественных опухолях. *Вестник РАМН*. 2003;1: 40–4.
2. Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.В. ред. *Опухолевые серозиты*. М.: Практическая медицина; 2011.
3. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж., Киселевский М.В. Сравнение эффективности и переносимости внутрибрюшинной клеточной и ИЛ-2-иммунотерапии у больных с химиорезистентными асцитными формами рака желудка. *Российский онкологический журнал*. 2014; 3: 24–8.
4. Hontscha C., Borck Y., Zhou H., Messmer D., Schmidt-Wolf I.G.H. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137 (2): 305–10.
5. Manjili M.H. Revisiting cancer immunoediting by understanding cancer immune complexity. *J. Pathol.* 2011; 224 (1): 5–9.
6. Sutlu T., Alici E. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects. *J. Intern. Med.* 2009; 266(2): 154–81.
7. Wang E., Panelli M.C., Monsurró V., Marincola F.M. A global approach to tumor immunology. *Cell Mol. Immunol.* 2004; 1 (4): 256–65.
8. Xue S.A., Stauss H.J. Enhancing immune responses for cancer therapy. *Cell Mol. Immunol.* 2007; 4 (3): 173–84.
9. June C.H. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (6): 1466–76.
10. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85 (8): 622–32.
11. Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors. *J. Cancer.* 2011; 2: 363–8.

12. Liu X., Li D., Zhang C. et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogeneic LAK cells combined with rIL-2. *Chin. Med. Sci. J.* 1993; 8 (3): 186–9.
13. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E., Perruccio K., Shlomchik W.D., Tosti A. et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002; 295: 2097–100.

REFERENCES

1. Kiselevskiy M.V. Adoptive immunotherapy in cancer. *Vestnik RAMN*. 2003; 1: 40–4. (in Russian)
2. Sel'chuk V.Yu., Bychkov M.B., Kiselevskiy M.V., eds. *Tumor serosity. [Opukholevye serozity.]* Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2011. (in Russian)
3. Titov K.S., Demidov L.V., Shubina I.Zh., Kiselevskiy M.V. Comparison of efficacy and tolerance of the intraperitoneal cell-based and IL-2 immunotherapy of patients with chemotherapy-resistant gastric cancer and malignant ascites. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2014; 3: 24–8. (in Russian)
4. Hontscha C., Borck Y., Zhou H., Messmer D., Schmidt-Wolf I.G.H. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137 (2): 305–10.
5. Manjili M.H. Revisiting cancer immunoediting by understanding cancer immune complexity. *J. Pathol.* 2011; 224 (1): 5–9.
6. Sutlu T., Alici E. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects. *J. Intern. Med.* 2009; 266 (2): 154–81.
7. Wang E., Panelli M.C., Monsurró V., Marincola F.M. A global approach to tumor immunology. *Cell Mol. Immunol.* 2004; 1 (4): 256–65.
8. Xue S.A., Stauss H.J. Enhancing immune responses for cancer therapy. *Cell Mol. Immunol.* 2007; 4 (3): 173–84.
9. June C.H. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (6): 1466–76.
10. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85 (8): 622–32.
11. Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors. *J. Cancer.* 2011; 2: 363–8.
12. Liu X., Li D., Zhang C. et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogeneic LAK cells combined with rIL-2. *Chin. Med. Sci. J.* 1993; 8 (3): 186–9.
13. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E., Perruccio K., Shlomchik W.D., Tosti A. et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002; 295: 2097–100.

Поступила 15.01.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.351-006-018-092:612.13]-091.8

Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО АНГИОГЕНЕЗА В ТКАНИ ОБРАЗОВАНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ РАЗЛИЧНОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону

Развитие и рост неоплазмы осуществляются при непосредственной ее способности продуцировать ангиогенные факторы, стимулирующие неоваскуляризацию. В опухолевых образованиях прямой кишки различного генеза (первичные аденокарциномы III стадии (n = 73) и полипы (n = 35): тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, тубулярно-ворсинчатая аденома) изучали показатели тканевой фибринолитической системы и уровень факторов роста.