

Национальный институт рака, Киев

ПУТИ РАЗВИТИЯ ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ.

Обзор исследований, выполненных в Национальном институте рака

Посвящая XIII Съезду онкологов и радиологов Украины



Ю.А. Гриневич,
доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный деятель
науки и техники Украины

Адрес:
Гриневич Юрий Акимович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака

Ключевые слова: стандартное
противоопухолевое лечение,
иммунология, иммунотерапия.

Уровень 5-летней выживаемости больных онкологического профиля в Украине после проведенного основного лечения не превышает 50% и отстает от такового в США в 1,5–3 раза. Одна из причин состоит в том, что основные методы лечения направлены исключительно против уже возникшей опухоли и не преследуют персонализации терапии у каждого больного с использованием методов иммунотерапии для восстановления противоопухолевой резистентности организма. Лечение с включением иммунотерапии сопровождается повышением 5-летней выживаемости пациентов онкологического профиля.

По результатам проведенных в Национальном институте рака последних исследований установлено, что наиболее объективным критерием оценки состояния оказания онкологической помощи населению является показатель 5-летней выживаемости, который, по мнению авторов, отображает практически все аспекты лечебно-диагностического процесса в том или ином регионе Украины. В Украине в настоящее время популяционная 5-летняя выживаемость больных онкологического профиля является в 1,5–3 раза ниже (в зависимости от локализации опухоли), чем в США и экономически развитых странах Европы [1].

Очевидно, что существенно повысить выживаемость больных со злокачественными новообразованиями, применяя только традиционные основные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и их комбинации), уже становится практически нереальным в силу того, что такая тактика достигла своего предела, стала национальным стандартом и существенно не меняется, а ранняя диагностика оставляет желать лучшего. Даже опухоли визуальных локализаций, как правило, выявляют только тогда, когда появляются первые неблагоприятные симптомы, вызванные ростом новообразований. Основные методы лечения направлены лишь на удаление опухоли. Однако удалить из организма все опухолевые клетки ни один из них не способен, поэтому выживаемость больного после проведенного лечения зависит прежде всего от защитных сил организма [2, 4].

Известно, что больные, получившие основное лечение на фоне сниженной иммунологической реактивности

или развившейся уже под влиянием иммунодепрессивной химио- или/и лучевой терапии, как правило, не переживают 3 лет. 3-Летний рубеж выживаемости в основном преодолевают те пациенты, у которых сохранена противоопухолевая резистентность организма, формируемая его иммунной системой. Вот почему врачу-онкологу, чтобы добиться повышения эффективности основного лечения, приходится проводить в адьювантном режиме курсы противорецидивной химиотерапии и искать инновационные пути, направленные на восстановление или повышение противоопухолевой резистентности организма.

Одним из объективных показателей для своевременного проведения противорецидивного лечения может быть уровень онкомаркера в сыворотке крови, который, как правило, повышается за 1,5–2 мес до клинического проявления или инструментального выявления рецидива или метастаза [3]. Препятствовать пролонгации болезни удастся проведением, наряду с противорецидивной химиотерапией, иммунотерапии, которая с достижениями биотехнологии и генной инженерии становится уже четвертым основным методом в противоопухолевом и особенно противорецидивном лечении больных со злокачественными новообразованиями [4–6].

Это произошло благодаря тому, что были установлены роль вилочковой железы (тимуса) и костного мозга в созревании клеток иммунной системы [7], природа межклеточного взаимодействия в процессе формирования иммунного ответа, механизм образования антител, биологическая роль и аномалии имму-

ноглобулинов отдельных классов [8], каскадная система секреции и взаимодействия цитокинов [6, 9] и др.

Самым значительным успехом неинфекционной иммунологии стало открытие двух типов лимфоцитов: тимусзависимых (Т-лимфоциты) и тимуснезависимых (В-лимфоциты). Каждый из них имеет свои субпопуляции, обладающие характерными свойствами и выполняющие различные функции, подчиняясь информации, получаемой от антигенпредставляющих клеток (дендритные, макрофаги, В-лимфоциты).

Тимусзависимые лимфоциты (Т-лимфоциты) развиваются из стволовых клеток костного мозга и созревают в центральном органе иммунной системы — тимусе — под влиянием клеточного микроокружения и гормонов тимуса. Они циркулируют по всему организму, заселяют тимусзависимые зоны в лимфоидных образованиях и реагируют или не реагируют на антигенную стимуляцию, полученную от антигенпредставляющих клеток, но не секретируют антитела. Т-лимфоциты непосредственно участвуют в отторжении аллотрансплантатов и опухолей, в реакциях замедленной гиперчувствительности, во взаимодействии с предшественниками антителообразующих клеток. В соответствии с выполнением определенных функций в процессе формирования иммунных реакций выделяют Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры, Т-регуляторные клетки. Имея свои субпопуляции, все они могут участвовать в формировании специфических противоопухолевых реакций, усиливая или тормозя их развитие.

Тимуснезависимые лимфоциты (В-лимфоциты) также развиваются из стволовых клеток костного мозга и являются предшественниками антителообразующих (плазматических) клеток. Центральным органом для их развития у млекопитающих является костный мозг, у птиц — Bursa Fabricii (отсюда название В-лимфоциты). Эти клетки участвуют в реакциях иммунной системы благодаря своей уникальной способности синтезировать и секретировать антитела против антигенов. В-Лимфоциты обладают способностью презентовать информацию об антигене Т-лимфоцитам.

Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки находятся в сложном взаимодействии, конечным результатом которого является формирование иммунных реакций клеточного или гуморального типа при различных патологических процессах и состояниях, в том числе обеспечивающих и противоопухолевую резистентность организма.

При канцерогенезе отмечается недостаточность преимущественно клеточно-опосредованного иммунитета, который осуществляет «надзор»

за нормальным размножением клеток, распознает и элиминирует из организма aberrантно измененные клетки, несущие генетически чужеродную для организма информацию [10]. Нормально функционирующая иммунная система способна распознать и элиминировать из организма 10^5 – 10^6 таких или уже malignизированных клеток.

Аспекты клинической иммунологии опухолей включают два основных направления [10].

1. Использование иммунологических методов для ранней или своевременной диагностики опухолей, оценки эффективности проведенного основного лечения, определения прогноза заболевания, выбора патогенетически адекватной тактики иммунотерапии для персонализированного лечения больного.

2. Проведение иммунотерапии в качестве дополнения к другим видам основного стандартного лечения, для восстановления нарушений иммунной системы с целью профилактики рецидивов и метастазов и повышения выживаемости больных.

В клинической практике как с диагностической и дифференциально-диагностической целью, так и с целью оценки эффективности проведенного лечения и выбора показаний для своевременного назначения противоречивых курсов химиотерапии используют, наряду с инструментальными методами, определение методом иммунного анализа сывороточных маркеров опухолевого роста с наиболее высокой диагностической эффективностью [3, 11]. Следует отметить, что в Национальном институте рака разработан и клинически апробирован новый метод раннего выявления костных метастазов по определению в крови уровня маркера резорбции костной ткани TRAP-5b, диагностическая эффективность которого составляет >85% [67].

Другим весьма важным направлением в этих исследованиях является определение молекулярно-генетических маркеров, экспрессируемых клетками опухолевой ткани в процессе ее роста. С помощью выявления этих маркеров удастся объективно прогнозировать течение онкологического заболевания, персонализировать патогенетически адекватное и поэтому наиболее эффективное молекулярно направленное лечение — таргетную иммунотерапию [11, 12].

Поскольку возможности нормально функционирующей иммунной системы распознать, разрушить и элиминировать из организма генетически измененные или malignизированные клетки ограничены (10^5 – 10^6 клеток), иммунотерапия может быть эффективной только после удаления основной массы опухолевых клеток. Превышение этого порога пре-

вато развитием иммунологической толерантности с возможным прогрессивным ростом новообразования [4–6, 10].

Известно, что ни один из методов противоопухолевого лечения не может удалить из организма все опухолевые клетки, поэтому так называемое радикальное хирургическое лечение онкологических больных чаще всего является условно радикальным, а судьба пациентов зависит от состояния их иммунной системы [3]. У пролеченных больных в разное время возникают рецидивы или метастазы, а 5-летнего срока жизни в Украине не достигает даже 50% из них [1].

Существенно повысить результативность основных методов лечения удается с помощью увеличения противоопухолевой резистентности организма путем проведения неспецифической активной иммунотерапии для нейтрализации оставшихся после основного лечения опухолевых клеток. Назначению такой иммунотерапии должна предшествовать оценка состояния различных звеньев иммунной системы организма больного, что позволяет врачу-онкологу совместно с клиническим иммунологом выбрать иммуностропный препарат для проведения иммунотерапии [4, 5, 10, 16–18, 70].

Иммунодефицит у онкологических больных может либо предшествовать возникновению опухоли, либо развиваться вследствие опухолевого процесса или под влиянием противоопухолевого лечения — химиотерапии или лучевой терапии [4, 5, 17, 22, 33, 35, 36].

Проведенные в Национальном институте рака многолетние исследования влияния неспецифической активной иммунотерапии, используемой в схемах комбинированного и комплексного лечения онкологических больных, показали, что она способствует повышению 5-летней выживаемости на 18–51%. Значение показателя зависит от применяемого иммуностропного препарата, механизма его действия, локализации опухоли и стадии заболевания. Поэтому целесообразность проведения неспецифической активной иммунотерапии у пациентов онкологического профиля следует определять с учетом исходного состояния иммунной системы. Необходимо также учитывать период проведения лечения: предоперационный (неoadьювантный), период применения основной противоопухолевой терапии или период ремиссии (адьювантный) для профилактики рецидивов и метастазов [4, 11, 17–35].

Отметим, что ассортимент иммуностропных препаратов с неспецифическим механизмом действия на отдельные звенья иммунной системы постоянно расширяется, а следовательно, возрастают возможности повышения эффективности основных методов лечения больных раком [4, 37, 38, 40]. Традици-

онно вещества, влияющие на иммунную систему, делятся на три большие группы: иммуностимуляторы, иммуномодуляторы, иммунодепрессанты.

Иммуностимуляторы — это средства, преимущественно усиливающие иммунный ответ за счет усиления пролиферации клеток иммунной системы. Они могут быть лекарственными препаратами, пищевые добавки, адьюванты и другие агенты биологической, физической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы в организме. Именно такая иммунотерапия способна усиливать и дифференцировку клеток, оставшихся после хирургического паллиативного удаления опухоли. Если такую иммунотерапию проводить сочетанно с лучевой или химиотерапией, достигается эффект повышения чувствительности опухолевых клеток к терапии с преодолением радио- или лекарственной резистентности [67–69].

Предоперационную (неоадьювантную) неспецифическую активную иммунотерапию следует назначать не столько для повышения противоопухолевой резистентности организма, сколько в целях улучшения кровотока, преодоления приобретенного иммунодефицита, способствующего возникновению вялотекущих, трудно поддающихся терапии антибиотиками инфекций [4]. При проведении такой иммунотерапии сочетанно с антибиотиками последние понижают функциональную активность бактерий, а иммуностимулятор повышает функциональную активность фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма, а значит, патогенетически обоснованная профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Применение антибиотиков перед операцией должно продолжаться в течение 3–4 дней, а также после нее. Предоперационное и интраоперационное введение антибиотиков важно не только для поддержания их оптимальной концентрации в зоне операции, но и в связи с тем, что под их влиянием повышается чувствительность бактерий для внутриклеточного разрушения при фагоцитозе. Важно помнить, что с целью антибактериальной профилактики антибиотики следует применять в полных дозах, поскольку из-за неудачно выбранных времени и дозы приема часто инфекционное осложнение не удается предотвратить, а наоборот, может развиться устойчивость возбудителя к антибиотикам со всеми вытекающими последствиями.

Проведением неспецифической активной иммунотерапии в период противоопухолевого лечения больных в стационаре, особенно в комбинации с хирургическим удалением опухоли,

и в первые 3 мес после операции достигается снижение годичной летальности.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что существенного повышения 5-летней выживаемости больных онкологического профиля можно достичь, если на протяжении по меньшей мере первых 3 лет после элиминации опухолевой массы проводить профилактические противорецидивные курсы не только химиотерапии, но и иммунотерапии. Наш опыт показывает, что неспецифическую активную профилактическую иммунотерапию в 1-й год после операции следует применять курсами 15–20 дней 1 раз в 3 мес, во 2-й и 3-й годы — 2 раза в год (в феврале или марте и ноябре или декабре). Такая тактика не только улучшает качество жизни больных, дает им надежду на выздоровление, но и повышает их 5-летнюю выживаемость на 20–50%, в зависимости от локализации опухоли.

Специфическая активная и адоптивная противоопухолевая иммунотерапия могут быть наиболее эффективными при условии их проведения на фоне реабилитации нарушенных звеньев иммунной системы с помощью патогенетически адекватной неспецифической активной иммунотерапии (комбинированная иммунотерапия) [4, 17, 35, 39].

Специфическая активная иммунотерапия направлена на активную стимуляцию иммунной системы опухолеассоциированными антигенами в виде противоопухолевых вакцин. Вакцины изготавливают на основе дендритных клеток для индуцирования развития специфических, наиболее эффективных противоопухолевых иммунных реакций в организме больного.

В Национальном институте рака разработана методика изготовления такой вакцины с нагрузкой аутологичных дендритных клеток, выращенных *in vitro* из моноцитов периферической крови больного, антигеном из опухолевых клеток, предварительно гетерогенизированных механохимическим или другим способом [41–45].

При использовании противоопухолевой аутовакцины в комбинированном или комплексном лечении больных немелкоклеточным раком легкого в II–III стадиях в адьювантном режиме достигается повышение 5-летней выживаемости на 25%, а пациентов с раком яичника в III–IV стадиях — на 35% [47, 48].

Противоопухолевая вакцина на основе дендритных клеток оказалась эффективным модулятором и адаптивного ответа иммунной системы больного, позволяющего восстановить или даже усилить специфическую противоопухолевую резистентность организма [48].

Адоптивная клеточная иммунотерапия основывается на переносе противоопухолевого иммунитета

при помощи живых лимфоидных клеток или их субклеточных фракций, выделенных из специфически сенсибилизированных *in vitro* лимфоцитов [10, 49–51].

Применение адоптивной клеточной иммунотерапии путем переноса аутологичных лимфоцитов, активированных в присутствии опухолевых клеток *in vitro*, позволяет существенно повысить эффективность хирургического и комплексного лечения пациентов онкологического профиля [52–56]. Так, в результате проведения такой иммунотерапии по разработанному протоколу достигается повышение эффективности радикального хирургического лечения больных раком легкого IIIA стадии, 5-летняя выживаемость которых возрастает на 25–30%, а медиана выживаемости — на 16%.

Таргетная терапия — это специфическая пассивная иммунотерапия с использованием препаратов, полученных с помощью генной инженерии на основе гуманизированных моноклональных антител. Она оказывается высокоэффективной исключительно в тех случаях, когда для этих антител выявлена генетически детерминированная мишень, которой могут быть онкогенные белки, ответственные за злокачественный ангиогенез, агенты, контролирующие дифференцировку клеток, процессы апоптоза, гены-супрессоры опухоли и др. [6, 9, 11].

Диапазон таргетной иммунотерапии, используемой для лечения больных в Национальном институте рака, с каждым годом расширяется и включается в схемы стандартного лечения системных опухолевых заболеваний [13], колоректального рака [11, 12], рака грудной железы [14], рака легкого [15] и др.

Подход к лечению больных онкологического профиля с использованием различных методов иммунотерапии, особенно с препаратами, основанными на таргетном механизме действия, должен быть персонализированным и исходить из индивидуальных особенностей взаимодействия иммунной системы организма и опухоли, то есть быть направленным на лечение не только болезни, но и больного.

Нам представляется уместным обратить внимание читателя и на то, что в настоящее время в научном мире интенсивно проводятся исследования по определению роли опухолевых стволовых клеток в патогенезе возникновения злокачественных новообразований и особенно в развитии метастазов — основной причины все еще высокой летальности вследствие этой болезни после проведенного стандартного лечения. И если эта роль будет научно доказана, могут произойти революционные сдвиги в сторону повышения эффективности лечения онкологических больных путем создания

и применения лекарственных препаратов на основе гуманизированных моноклональных антител против молекулярно-генетических мишеней уже опухолевых стволовых клеток, высокорезистентных к действию лучевой и химиотерапии, на что мы обращали внимание в своих исследованиях еще в 2006 г. [36, с. 181].

Нами также разработан в эксперименте и доведен до клинической апробации метод адоптивной иммуно-терапии с помощью опухолеспецифического «фактора переноса», получаемого из лимфоидных клеток ксеногенных животных, иммунизированных опухолевыми клетками опухоленосителя.

Специфический к опухолевому антигену донора «фактор переноса», полученный в ксеногенной системе, может инициировать в организме донора опухоли развитие высокой и длительной по времени противоопухолевой анти-метастатической активности на моделях экспериментальных опухолей, особенно при использовании в комбинации с противоопухолевым химиопрепаратом циклофосфамидом [57–64].

В отличие от неспецифической, специфическая активная, адоптивная и пассивная таргетная (при солидных опухолях) иммунотерапия могут быть проведены только в послеоперационный период при сохраненных функциях иммунной системы организма больного.

Выводы

Таким образом, в связи с особой сложностью функционирования иммунной системы при опухолевом росте необходимо тщательный учет иммунологических параметров организма больного и их мониторинг на этапах лечения. Это обусловлено возможной двойственностью последствий вмешательства в работу иммунной системы под влиянием лучевой терапии, современной химиотерапии и биотерапии. При квалифицированном назначении соответственно строгим показаниям иммуно-терапии способствует существенному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, при некомпетентном — может обернуться активацией и прогрессированием опухолевого роста.

Главные условия успеха иммуно-терапии при лечении пациентов онкологического профиля — тщательный, кропотливый труд врача-онколога и врача-клинического иммунолога с хорошим знанием онкоиммунологии, а также использование современных методов лабораторной иммунодиагностики, что позволяет достигать персонализированного лечения с повышением его эффективности, оцениваемой по 5-летней выживаемости больных. Предлагаемая концепция развития иммуно-терапии в онкологии находит полную поддержку у главного внештатного клинического

иммунолога Министерства здравоохранения Украины доктора медицинских наук, профессора В.В. Чопьяк [70].

Выполненные в Национальном институте рака и представленные в обзоре разработки методов иммуно-терапии в онкологии защищены авторскими свидетельствами и патентами, а за шквал работ «Иммунобиология тимуса, его роль в регуляции иммунитета, получение и возможности использования препаратов тимуса (вилочковой железы)» в 1999 г. присуждена Государственная премия Украины в области науки и техники (Указ Президента Украины № 1513/99 от 01.12.99).

Завершаю обзор латинским изречением: «Feci quod potui, faciant meliora potentes» — «Я сделал, что мог, пусть кто может, сделает лучше».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоренко Э.П., Гулак Л.О., Горюх Е.Л. и др. (2015) Нові підходи до оцінки стану онкологічної допомоги населенню. *Клініч. онкол.*, 3 (19): 3–6.
2. Кавецкий Р.Е. (1977) Взаимодействие организма и опухоли. *Наукова думка*, Київ, 235 с.*
3. Гриневич Ю.А., Югрина Л.Г. (2015) Маркеры опухолевого роста. *Здоров'я*, Київ, 199 с.
4. Гриневич Ю.А. (2003) Иммуно-терапия в противоопухолевом и противорецидивном лечении онкологических больных. *Оостог. Журнал для практикеских врачей*, 4: 32–34.
5. Гриневич Ю.А. (2008) Современные подходы к иммуно-терапии в онкологии. Специфічна імунотерапія в онкології: матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання спеціфічної імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення», м. Умань, 2004. За ред. д.м.н., проф. Ю.Я. Гриневича. *Здоров'я*, Київ: 13–20.
6. Чехун В.Ф. (2003) О новой стратегии лечения онкологических больных. *Оостог. Журнал для практикеских врачей*, 4: 7–10*.
7. Ярилин А.А., Линчук В.Г., Гриневич Ю.А. (1991) Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. *Наукова думка*, Київ, 248 с.
8. Ярилин А.А. (2010) Иммунология. Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», Москва, 749 с.*
9. Бережная Н.М. (2013) Семейства интерлейкинов. *Биология и онкология*. ИВП Издательство «Наукова думка» НАН Украины, Київ, 576* с.
10. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. (1986) Основы клинической иммунологии опухолей. *Здоров'я*, Київ, 160 с.
11. Шалимов С.А., Колесник Е.А., Гриневич Ю.А. (2005) Современные направления в лечении колоректального рака. «Віпол», Киев, 111 с.
12. Колесник Е.А., Лаврик Г.В., Хворостовский Р.Р. (2008) Таргетная терапия метастатического колоректального рака. Специфічна імунотерапія в онкології. За ред. проф. Ю.Я. Гриневича. *Здоров'я*, Київ: 401–409.
13. Сивкович С.А. (2008) Новые возможности повышения эффективности лечения больных с В-клеточной лимфомой с использованием препарата на основе моноклональных антител MabTera. Специфічна імунотерапія в онкології. За ред. проф. Ю.Я. Гриневича. *Здоров'я*, Київ: 354–378.
14. Смоланка І.І., Ляшенко А.О. (2008) Сучасні аспекти таргетної терапії раку грудної залози. Специфічна імунотерапія в онкології. За ред. проф. Ю.Я. Гриневича. *Здоров'я*, Київ: 345–353.
15. Захарычев В.Д. (2008) Применение препаратов на основе моноклональных антител к рецепторам факторов роста при немелкоклеточном раке легкого. Специфічна імунотерапія в онкології. За ред. проф. Ю.Я. Гриневича. *Здоров'я*, Київ: 379–391.
16. Гриневич Ю.А. (1991) Неспецифическая активная иммуно-терапия в комплексном лечении злокачественных новообразований. *Врачебное дело*, 5: 8–11.
17. Гриневич Ю.А. (2001) Основные принципы использования иммуно-терапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Онкология*, 3(2–3): 216–219.
18. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я., Бильский Б.Т., Лобода Б.И. (1990) Иммунология и иммуно-терапия опухолей молочной железы. *Здоров'я*, Київ, 176 с.
19. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. (1988) Тактика и методы воздействия на иммунную систему организма при лечении злокачественных новообразований. *Вспомогательная терапия онкологических больных*.

Под ред. проф. А.И. Позмогова, проф. Л.А. Барана. *Здоров'я*, Київ: 12–41.

20. Гриневич Ю.А. (1985) Иммуно-терапия рака желудка. *Рак желудка* (изд. 2-е). Под ред. С.М. Слишчак. *Здоров'я*, Киев: 183–186.
21. Гриневич Ю.А., Дзюбо Н.Я., Каменец Л.Я. (1983) Значение системы иммунитета для лечения больных онкогинекологического профиля. *Онкологическая гинекология*. Под ред. проф. Б.К. Виницкой. *Здоров'я*, Київ: 133–138.
22. Гриневич Ю.А. (1979) Место и значения иммуно-терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований. Комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей. Под ред. проф. Л.А. Барана, В.Л. Ганула. *Здоров'я*, Київ: 178–187.
23. Рак шитовидной железы. Эпидемиологические, радиобиологические и иммуноэндокринологические аспекты с обоснованием иммуно-терапии (2011) Под ред. проф. Ю.А. Гриневича, проф. А.А. Чу-мака. *Здоров'я*, Київ, 207 с.
24. Виницкая В.К., Коханевич Е.В., Дзюбо Н.Я. и др. (1985) Современный подход к лечению ранних форм рака шейки матки. *Вопр. онкологии*, 31(1): 38–44.
25. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я., Селезнева Т.Н. и др. (1988) Тимическая сывороточная активность у больных раком желудка и пищевода и ее изменение под влиянием комбинированного лечения с включением иммуно-терапии. *Клініч. хірургія*, 5: 19–22.
26. Лабунец И.Ф., Гриневич Ю.А., Толстолатов Б.А. (1989) Нарушение функций иммунной системы и их коррекция при меланоме с регионарными метастазами. *Вопр. онкологии*, 35(4): 416–423.
27. Гриневич Ю.А., Киреева Е.С. (1994) Нарушения структурной и функциональной организации тимуса у больных тимоидом и совершенствование методов их лечения. *Эксперим. онкология*, 16(1): 11–15.
28. Гриневич Ю.А., Бендог Г.Д. (1995) О механизме иммуномодулирующего действия каплеы Береша Плюс. *Львівська газета*, 5–6: 133–135.
29. Проць В.С., Гриневич Ю.А., Идемни Ш.Н. и др. (1996) Влияние гипертонии и иммуно-терапии на эффективность хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта. *Клініч. хірургія*, 1: 44–46.
30. Гриневич Ю.А., Мартыненко С.В., Бендог Г.Д., Мавейская Л.П. (1998) Роль стресса в формировании нарушений эндокринной функции тимуса под влиянием ионизирующей радиации и тактика постлучевой реабилитации иммунной системы. *Журнал АМН України*, 4(2): 343–354.
31. Гриневич Ю.А., Ганул В.Л., Фильчак Ф.В. та ін. (2000) Неспецифічна активна імунотерапія при хірургічному лікуванні хворих на рак легень. *Клініч. хірургія*, 2: 48–51.
32. Гриневич Ю.А., Ганул В.Л., Фильчак Ф.В., Кирковський С.И. (2001) Результаты применения полипептидов тимуса при комбинированном лечении больных раком пищевода или раком желудка с переходом на пищевод. *Онкология*, 3–4(4): 278–282.
33. Гриневич Ю.А., Ганул В.Л., Фильчак Ф.В., Смоланка И.И. (2004) Влияние адьювантной иммуно-терапии на результаты хирургического лечения больных раком легкого. *Журнал АМН України*, 10(3): 569–578.
34. Барановская Л.М., Храповская Н.М., Гриневич Ю.А., Иванова В.С. (2007) Влия комплексу микроэлементів на імунну систему хворих на рак грудної залози при хеміопроменевому лікуванні. *Укр. радіол. журн.*, 15(2): 115–119.
35. Гриневич Ю.А., Храповская Н.М. (2007) Современные концепции иммуно-терапии в онкологии (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал АМН України*, 13(4): 655–675.
36. Гриневич Ю.А., Демина Э.А. (2006) Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоизирующих излучений. Под ред. проф. А.А. Ярилина. *Здоров'я*, Київ, 199 с.
37. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. (1994) Иммуно-тропные препараты. *Здоров'я*, Київ, 287 с.
38. Зінченко В.А., Барановська Л.М., Гриневич Ю.А., Іванова В.С. (2005) Радиобіологічне обґрунтування можливості застосування комплексу мікроелементів для підвищення ефективності променевої терапії. *Променева діагностика, променева терапія*, 3: 79–83.
39. Шалимов С.А., Колесник Е.А., Гриневич Ю.А. и др. (2003) Адьювантная иммуно-терапия в лечении больных колоректальным раком. *Онкология*, 5(2): 101–108.
40. Гриневич Ю.А. (2013) Иммуно-терапия — путь к повышению эффективности основного лечения онкобольных. *Consilium medicum Ukraina (онкология/хирургия)*, 3(2): 20–22.
41. Гриневич Ю.А., Храповская Н.М. (2003) Дендритные клетки и перспективы их использования в иммуно-терапии больных со злокачественными новообразованиями. *Журнал АМН України*, 9(4): 736–753.

42. Гриневич Ю.А., Храмовська Н.М., Бендюг Г.Д. і др. (2005) Ефективність підвищення протипухлинної резистентності організму під впливом вакцини на основі дендритних кліток в зв'язистості з способом її введення. Доповіді НАН України. Серія «Біологія», 10: 159–165.

43. Гриневич Ю.А., Храмовська Н.М. (2007) Вакцини на основі антигенпрезентуючих дендритних кліток в імунотерапії раку. Онкологія, 9(4): 365–370.

44. Храмовська Н.М., Гриневич Ю.А. (2008) Антигенпредставляющие дендритные клетки миелоидного происхождения: фенотип, функции, протипухлинная активність, використання в специфічній імунотерапії раку. Специфічна імунотерапія в онкології. Под ред. Ю.Я. Гриневича. Здоров'я, Київ: 81–144.

45. Khranovskaya N., Orel V., Grinevich Yu. et al. (2012) Mechanical heterogenization of Lewis lung carcinoma cells can improve antimetastatic effect of dendritic cells. J. Mech. Med. Biol., 12(1): 1–22.

46. Храмовська Н.М., Гриневич Ю.А., Потебня Г.П. і др. (2012) Влияние дендритноклеточной аутовакцины на эффективность лечения больных раком яичника. Вopr. онкології, 58(6): 781–786.

47. Ганул А.В., Храмовська Н.М., Совенко В.М. і др. (2012) Опыт применения дендритно-клеточной аутовакцины в лечении больных немелкоклеточным раком легкого. Клини. онкол., 7(3): 9–12.

48. Храмовська Н.М., Скачкова О.В., Совенко В.М. і др. (2011) Особенности изменения состояния иммунной системы больных немелкоклеточным раком легкого под влиянием иммунотерапии дендритными клетками, нагруженными опухолевыми антигенами. Имунол. алергол., 2: 52–57.

49. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. (1986) Адаптивная иммунотерапия в экспериментальной и клинической онкологии. Успехи современной биологии, 102(2): 207–220.

50. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. (2002) Адаптивная иммунотерапия в онкологии. Междунар. мед. журн., 1–2: 149–155.

51. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. (2009) Адаптивный клеточный перенос иммунитета в биотерапии

больных злокачественными новообразованиями. Иммунология, 30(2): 129–135.

52. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В., Ганул В.Л., Смолянка И.И. (2000) Адаптивная иммунотерапия при хирургическом лечении больных раком легкого. Онкология, 2(1–2): 68–71.

53. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. (2003) Адаптивная иммунотерапия и ее влияние на эффективность лечения больных онкологического профиля. Онкология, 5(2): 90–95.

54. Процик В.С., Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. та ін. (2008) Адаптована імунотерапія в комплексному лікуванні хворих на рак ротової порожнини. Журнал ушних, носових і горлових захворювань, 4–6: 97–102.

55. Фильчаков Ф.В., Гриневич Ю.А., Лён А.Д. (2008) Адаптивная клеточная иммунотерапия больных с солидными злокачественными новообразованиями. Специфічна імунотерапія в онкології. За ред. Ю.Я. Гриневича. Здоров'я, Київ: 242–285.

56. Смолянка И.И., Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. та ін. (2009) Дослід застосування адаптивної клітинної імунотерапії в комплексному лікуванні хворих на місцевопоширений рак молочної залози. Новоутворення, 3–4: 274–280.

57. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В., Шумилина Е.С. і др. (2007) Торможение роста опухоли в печени крыс, индуцированное опухолеспецифическим фактором переноса. Вopr. онкології, 53(5): 566–571.

58. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В., Шумилина Е.С. та ін. (2009) Фактор переносу: отримання та протипухлинні властивості. Журнал АМНУ, 14(4): 617–635.

59. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В., Шумилина Е.С. і др. (2008) Фактор переноса: получение, биологическая характеристика, влияние на протипухлинную резистентность организма. Специфічна імунотерапія в онкології. За ред. Ю.Я. Гриневича. Здоров'я, Київ: 293–328.

60. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В., Шумилина Е.С. і др. (2009) Ксеногенный фактор переноса специфичный мышиний карцинома легкого Льюиса. Вopr. онкології, 55(5): 612–618.

61. Гриневич Ю.А., Лён А.Д., Фильчаков Ф.В. та ін. (2010) Експериментальне обґрунтування можливості застосування пухлинспецифічного фактора переносу в біотерапії хворих зі злоякісними новоутвореннями. Онкологія, 12(1): 127–133.

62. Фильчаков Ф.В., Лён А.Д., Шумилина Е.С. и др. (2011) Возможности профилактики метастазирования опухолеспецифическим фактором переноса. Вopr. онкології, 57(1): 81–88.

63. Фильчаков Ф.В., Гриневич Ю.А., Шумилина Е.С. и др. (2011) Ксеногенный карциномоспецифический фактор переноса в адьювантній імунотерапії мишей С₅₇BL/6 с гомологічною опухоллю. Иммунология, 32(1): 20–23.

64. Фильчаков Ф.В., Лён А.Д., Шумилина Е.С. та ін. (2014) Имуноопосредованные механизмы антиметастатической дії карцинома специфичного фактора переносу в умовах росту експериментальних пухлин у мишей С₅₇BL/6. Клини. онкол., 2(14): 53–57.

65. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В., Шумилина Е.С., Лён А.Д. (2014) Фактор переноса и проблема иммунопрофилактики метастазов злокачественных новообразований (обзор литературы и собственных исследований). Наук. журн. МОЗ України, 1(5): 118–127.

66. Бойчук С.І., Дедков А.Г., Ковальчук П.А., Костюк В.Ю. (2012) Тартратрезистентна кислота фосфатаза як маркер кісткової резорбції у хворих з метастазами раку в кістки. Клини. онкол., 8(4): 33–36.

67. Гриневич Ю.А., Береш Й., Зинченко В.А., Мартыненко С.В. (2000) Радиосенсибилизирующее действие концентрата микроэлементов на трансплантированные опухоли крыс. Эксперим. онкология, 22(4): 233–235.

68. Бобро Л.І., Гриневич Ю.А., Мартиненко С.В., Барановська Л.М. (2003) Патоморфоз органів імунотерапії в умовах протипухлинного радіосенсибілізуючого впливу комплексу мікроелементів. Имунологія та алергологія, 2: 8–12.

69. Гриневич Ю.А., Демина Э.А., Бендюг Г.Д. (2004) Влияние тималина на радиочувствительность лимфоцитов периферической крови больных раком цитовидной железы и доноров. Онкология, 6(3): 218–221.

70. Чоп'як В.В. (2008) Про стан надання імунонкологічної допомоги в Україні. Специфічна імунотерапія в онкології. Под ред. д.м.н., проф. Ю.Я. Гриневича. Здоров'я, Київ: 5–12*.

*Роботи виконувались в інших установах.

Шляхи розвитку імунотерапії в онкології.
Огляд досліджень, виконаних в Національному
Інституті раку
Ю.Я. Гриневич

Національний інститут раку, Київ

Development trends of immune therapy in oncology.
Review of researches, carried out in National Cancer
Institute

Y.A. Grinevich

National Cancer Institute, Kyiv

Резюме. Рівень 5-річної виживаності хворих онкологічного профілю в Україні після проведеного основного лікування не перевищує 50% і відстає від цього показника в США у 1,5–3 рази. Одна з причин полягає в тому, що основні методи лікування спрямовані виключно проти вже виниклої пухлини і не мають на меті персоналіфікації терапії у кожного хворого з використанням методів імунотерапії для відновлення протипухлинної резистентності організму. Лікування з включенням імунотерапії супроводжується підвищенням 5-річної виживаності пацієнтів онкологічного профілю.
Ключові слова: стандартне протипухлинне лікування, імунологія, імунотерапія.

Summary. The rate of 5-year survival in cancer patients in Ukraine after performing antitumor treatment is not exceeding 50%, which is lower in comparison to United States at 1.5–3 times. One of the reasons is that the basic methods of treatment are targeted exclusively to the appeared tumor but not to personification at every patient with the use of immune therapy methods. The treatment with the use of immune therapy leads to the increase of 5-year survival rate in oncological patients.

Key words: standard antitumor treatment, immunology, immune therapy.