

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ С СОСТОЯНИЕМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Стахеева М.Н., Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю.,
Бычков В.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия

Резюме. Исследована взаимосвязь состояния иммунной системы у больных раком гортани и гортаноглотки с непосредственной эффективностью проведенного неоадьювантного химиолучевого лечения. Неоадьювантный этап лечения включал 2 курса химиотерапии по схеме паклитаксел — 175 мг/м², карбоплатин — АУС-6 с интервалом 3–4 недели и последующую лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалами в 4 ч., с оценкой эффекта на СОД 40 Гр по изоэффекту. Лучший ответ на химиотерапию паклитакселом и карбоплатином у больных раком гортани и гортаноглотки ассоциирован с более высокими показателями количества CD56⁺ клеток и уровня IgM в периферической крови до начала лечения. Отмечено увеличение общего количества лимфоцитов, CD56⁺ клеток, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, уровня IgG после завершения неоадьювантного этапа у пациентов с выраженным ответом на химиотерапию, что говорит об индукции у них иммунного ответа на фоне цитостатического лечения. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи состояния иммунной системы у больных раком гортани и гортаноглотки с ответом на цитостатическую терапию, что предполагает возможное участие иммунологических механизмов в реализации противоопухолевых эффектов конвенциональных методов лечения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: иммунная система, рак гортани и гортаноглотки, эффективность противоопухолевого лечения

Адрес для переписки:

Стахеева Марина Николаевна
д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории
молекулярной онкологии и иммунологии ФГБУ
«НИИ онкологии» СО РАМН
634034, Россия, г. Томск, ул. Студенческая, 5а,
кв. 4.
Тел.: 8 (3822) 56-15-40, 41-80-79.
Факс: 8 (3822) 41-80-60.
E-mail: StakheevaM@oncology.tomsk.ru

Авторы:

Стахеева М.Н. — д.м.н., старший научный
сотрудник лаборатории молекулярной онкологии
и иммунологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН,
г. Томск, Россия
Чойнзонов Е.Л. — д.м.н., профессор, академик
РАМН, заведующий отделением опухолей головы
и шеи, директор ФГБУ «НИИ онкологии»
СО РАМН, г. Томск, Россия
Чижевская С.Ю. — к.м.н., старший научный
сотрудник отделения опухолей головы и шеи ФГБУ
«НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия
Бычков В.А. — к.м.н., научный сотрудник
лаборатории вирусологии ФГБУ «НИИ онкологии»
СО РАМН, г. Томск, Россия

Поступила 26.04.2013

Принята к печати 08.05.2013

INTERRELATIONSHIP BETWEEN EFFICIENCY OF CANCER TREATMENT AND STATE OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCER

Stakheyeva M.N., Choinzonov E.L., Chizhevskaya S.Yu.,
Bychkov V.A.

Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (SB RAMS), Tomsk, Russian Federation

Abstract. We have studied possible interrelationships between immune system state and efficiency of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with cancer of larynx and hypopharynx. The neoadjuvant treatment consisted of 2 courses of paclitaxel (175 mg/m²), carboplatin (AUC-6 in 3-4 weeks), followed by radiation therapy at a multifraction dose schedule (1.2 Gy 2 times daily in 4 h, total cumulated dose was estimated as iso-effective dose of 40 Gy). A better response to chemotherapy by paclitaxel and carboplatin in the patients with cancer of larynx and hypopharynx had been associated with higher percentage of CD56⁺ cells and IgM levels in peripheral blood, as measured before starting cancer treatment. After completing the neoadjuvant chemo- and radiotherapy, we noted an increase in total lymphocyte counts, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺ cell numbers and IgG levels in the patients with pronounced response to chemotherapy, thus suggesting some induction of immune response in cancer patients during cytostatic therapy. These data presume a relationship between the state of immune system in the patients with head-and-neck cancer, and their response to neoadjuvant chemo- and radiotherapy. On the basis of these findings, one may suggest that immunological mechanisms make take an important part in promotion of antitumor effects produced by standard cancer treatment. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 6, pp 553-562)

Keywords: immune system, head and neck cancer, antitumor treatment, efficiency

Address for correspondence:

Stakheyeva Marina N.
PhD, MD, Senior Research Associate,
Laboratory of Molecular Oncology and
Immunology, Cancer Research Institute of
Siberian Branch of the Russian Academy of
Medical Sciences (SB RAMS)
634034, Russian Federation, Tomsk,
Studencheskaya str., 5a, apt. 4.
Phone: 7 (3822) 56-15-40, 41-80-79.
Fax: 7 (3822) 41-80-60.
E-mail: StakheyevaM@oncology.tomsk.ru

Authors:

Stakheyeva M.N., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (SB RAMS), Tomsk, Russian Federation
Choinzonov E.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member of Russian Academy of Medical Sciences, Chief, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (SB RAMS), Tomsk, Russian Federation
Chizhevskaya S.Yu., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Head and Neck Tumors, Research Institute of Oncology, Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (SB RAMS), Tomsk, Russian Federation
Bychkov V.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Virology, Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (SB RAMS), Tomsk, Russian Federation

Received 26.04.2013

Accepted 08.05.2013

Введение

Злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки представляют одну из актуальных и социально-значимых проблем в современной онкологии и в статистических данных являются наиболее частыми локализациями в области головы и шеи. В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани занимает 9-е место и составляет 1,8–5%, а в структуре заболеваемости мужского населения — 4-е место [3, 13, 14, 19]. В структуре онкологической заболеваемости рак гортаноглотки составляет от 0,4 до 1,3% [13, 14]. По данным различных авторов, 5-летняя выживаемость при распространенности процесса ППА у больных раком гортани достигает 56–62% [11], раком гортаноглотки — всего 22–46% [7], что обуславливает поиск и совершенствование подходов лечебных воздействий в отношении злокачественных новообразований данной локализации. Возможность увеличения эффективности лечения рака гортани и гортаноглотки связывают с появлением новых химиопрепаратов и разработкой более совершенных вариантов лучевой терапии при включении их в схемы комбинированного лечения [4, 36].

Основными механизмами химио- и лучевой терапии являются арест клеточного цикла, индукция апоптоза или некроз [6]. При этом эффективность цитостатического лечения связывают с биологическими особенностями опухолевых клеток, с их чувствительностью или резистентностью к лекарственным воздействиям [28].

Однако в последнее время многими клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что при проведении специфического лечения значительную роль в опухолевой циторедукции играют механизмы иммунной системы [21, 27, 39, 40]. При этом цитостатическим агентам отводят роль модуляторов противоопухолевого иммунного ответа [28].

С одной стороны, под влиянием ряда химиопрепаратов селективно удаляются клоны клеток, обладающих иммуносупрессивной активностью [37]. Транзиторная лимфопения, вызываемая цитостатическим лечением, приводит к индукции гомеостатической пролиферации иммунокомпетентных клеток и отмене анергии, индуцированной опухолевым ростом [20, 21, 31, 38, 39].

С другой стороны, цитостатические воздействия, помимо элиминации опухолевых клеток, сопровождаются модификацией их биологических свойств, воспринимаемых иммунной системой [15, 28, 39, 40]. Это приводит к индукции цитотоксических реакций иммунной системы, таких как лизис опухолевых клеток NK и NKT-клетками, интерферон-про-

дуцирующими киллерными дендритными клетками, $\gamma\delta$ T-лимфоцитами, цитотоксическими T-лимфоцитами [16, 23]. Индуцированный иммунный ответ имеет решающее значение для удаления остаточных опухолевых клеток, которые могут сохранять жизнеспособность после проведенного специфического лечения [28].

Вовлечение иммунологических механизмов в обеспечение эффективности химиотерапии подтверждается экспериментальными данными о том, что при химиотерапии опухоль регрессировала у мышей с сохранным иммунитетом, но не уменьшалась у иммунодефицитных животных [22]. При проведении лучевой терапии у больных злокачественными новообразованиями наблюдалось уменьшение размеров очагов опухоли, не подвергавшихся облучению, которое происходило путем иммуногенной гибели опухолевых клеток [40]. При элиминации иммуносупрессорных T-регуляторных клеток также отмечено повышение эффективности циторедуктивного лечения [40].

Таким образом, важным условием высокой эффективности специфического лечения является актуальное состояние иммунной системы организма [21, 27], т.к. при проведении лечебных мероприятий возможен синергизм действия конвенциональных методов с цитотоксическими эффектами иммунной системы в отношении злокачественных клеток [9, 15, 40]. При этом показатели системного иммунитета могут адекватно отражать противоопухолевую активность иммунной системы, поскольку характеризуют ее способность распознавать и элиминировать циркулирующие в периферической крови злокачественные клетки [32].

Целью работы явилось изучение взаимосвязи эффективности неoadъювантного химиолучевого лечения с показателями иммунной системы до начала и после завершения предоперационного этапа у больных раком гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы

В исследование включено 25 больных, из них 23 мужчины и 2 женщины, с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани (74% пациентов) и гортаноглотки (26% пациентов) II–IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) стадии, получивших комбинированное лечение в ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН» за период с 2006 по 2011 г.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось 2 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) с интервалом 3–4 недели по схеме паклитаксел — 175 мг/м², карбоплатин — AUC-6, с последующей лучевой терапией в ре-

жиге мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалами в 4 ч., с оценкой эффекта на суммарной очаговой дозе 40 Гр по изоэффекту. Затем выполнялось хирургическое лечение.

Непосредственные результаты неоадьювантного лечения у больных раком гортани и гортаноглотки оценивали с помощью шкалы RECIST на этапе завершения курса химиотерапии и после окончания химиолучевого лечения в целом. При этом полной регрессией считали исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель. К частичной регрессии относили случаи с уменьшением измеряемых очагов на 30% или более. За прогрессирование принимали увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов. Случаи стабилизации характеризовались как отсутствие уменьшения, достаточного для оценки частичного эффекта, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование [6]. Оценка объективного ответа проводилась по результатам фиброларингоскопии с биопсией и обязательным морфологическим исследованием биоптата, ультразвукового исследования регионарных лимфатических узлов, радионуклидного исследования с туморотропным препаратом ^{99m}Tc — МИБИ «Технетрил» и спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием.

Для исследования взаимосвязи эффективности лечения с состоянием иммунной системы были сформированы следующие группы: больные с полной ($n = 3$), частичной ($n = 9$) регрессией опухоли, стабилизацией ($n = 13$) злокачественного роста после завершения химиотерапии паклитакселом и карбоплатином; пациенты с полной ($n = 9$), частичной регрессией ($n = 12$) и стабилизацией ($n = 4$) после химиолучевого этапа в целом.

Оценка иммунного статуса

Состояние иммунной системы у больных раком гортани и гортаноглотки оценивали до начала противоопухолевой терапии и после завершения неоадьювантного химиолучевого лечения. Субпопуляционный состав мононуклеарных клеток периферической крови исследовали иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD56, CD22, (Novocastra Lab Ltd, UK) [10]. Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов определяли в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [5]. Содержание иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови исследовали с использованием наборов для иммуноферментного ана-

лиза (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Активность системы комплемента и уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли методом нефелометрии.

Результаты обрабатывали с применением методов общей вариационной статистики. Для оценки значимости различий выборок использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Вилкоксона. Результаты представлены медианой выборочных значений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, все больные информированы и дали согласие на участие в исследовании.

Результаты

Эффективная терапия паклитакселом и карбоплатином у больных раком гортани и гортаноглотки была ассоциирована с определенными особенностями состояния иммунной системы. Пациенты с полной или частичной регрессией опухолевого узла в результате химиотерапии характеризовались более высоким уровнем NK-лимфоцитов (CD56^+) в периферической крови до начала лечения по сравнению с соответствующим показателем у больных при стабилизации злокачественного процесса ($p < 0,05$, рис. 1). Полная клиническая регрессия была достигнута у больных, которые имели высокое содержание IgM в сыворотке крови до начала лечебных мероприятий: 2,23 г/л по сравнению с 1,15 г/л и 1,10 г/л в группах частичной регрессии и стабилизации процесса ($p < 0,05$, рис. 2).

В зависимости от эффективности химиотерапии паклитакселом и карбоплатином была отмечена противоположно направленная динамика количества лимфоцитов в периферической крови при проведении лечебных мероприятий. До начала лечения данный показатель в группах сравнения находился на одинаковом уровне (22% в группе частичной регрессии и 23% в группе стабилизации, рис. 3). После завершения химиолучевого этапа у пациентов, ответивших частичной регрессией на цитостатическое лечение, доля лимфоцитов в формуле периферической крови возрастала, в то время как у больных без объективного ответа снижалась ($p < 0,05$, рис. 3).

Подобная динамика была отмечена и для показателей Т-клеточного иммунитета (CD4^+ , CD8^+ лимфоциты), а также для $\text{CD56}^+\text{NK}$ -клеток. В группе пациентов с частичной регрессией после проведения химиотерапии паклитакселом и карбоплатином наблюдалось увеличение данных параметров по сравнению с исходным уровнем, в то время как у пациентов без ответа

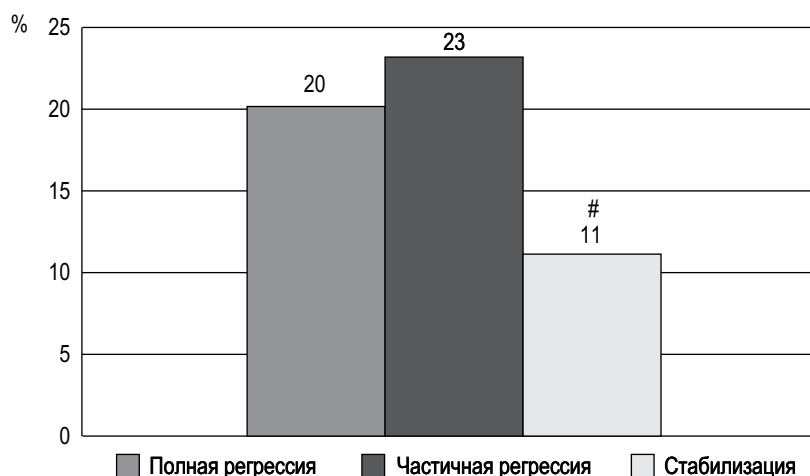


Рисунок 1. Различия относительного количества CD56⁺ клеток у больных раком гортани и гортаноглотки до начала противоопухолевого лечения в зависимости от эффективности неоадьювантной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином

Примечание. # – различия статистически значимы по сравнению с группами полной и частичной регрессии.

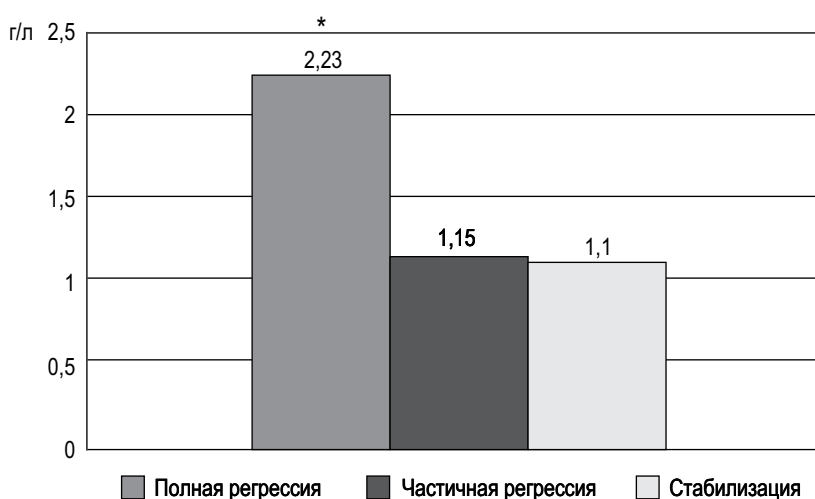


Рисунок 2. Различия содержания IgM в сыворотке крови у больных раком гортани и гортаноглотки до начала противоопухолевого лечения в зависимости от эффективности неоадьювантной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с группами частичной регрессии и стабилизации опухолевого роста.

на цитостатические воздействия они в основном снижались (рис. 3). Более того, после завершения неоадьювантного этапа лечения эти показатели, а также уровень IgG у пациентов с объективным эффектом химиотерапии (частичная регрессия опухолевого процесса) статистически значимо превышали соответствующие параметры у больных без эффекта (стабилизация).

Эффективность химиолучевого лечения в целом оказалась в меньшей степени связана с состоянием иммунной системы. Пациенты с полной регрессией опухолевого процесса после завершения неоадьювантного этапа отличались

от больных с частичной регрессией лишь более высоким уровнем IgG: 17,35 г/л по сравнению с 8,25 г/л ($p = 0,08$).

Обсуждение

Использование НАХТ при комбинированном лечении злокачественных новообразований направлено на достижение конкретных лечебных целей: уменьшение опухолевого очага для сокращения объема операции, оценку чувствительности опухоли к химиотерапевтическим препаратам, а также улучшение отдаленных результатов лечения [17, 25]. Однако НАХТ может быть рас-

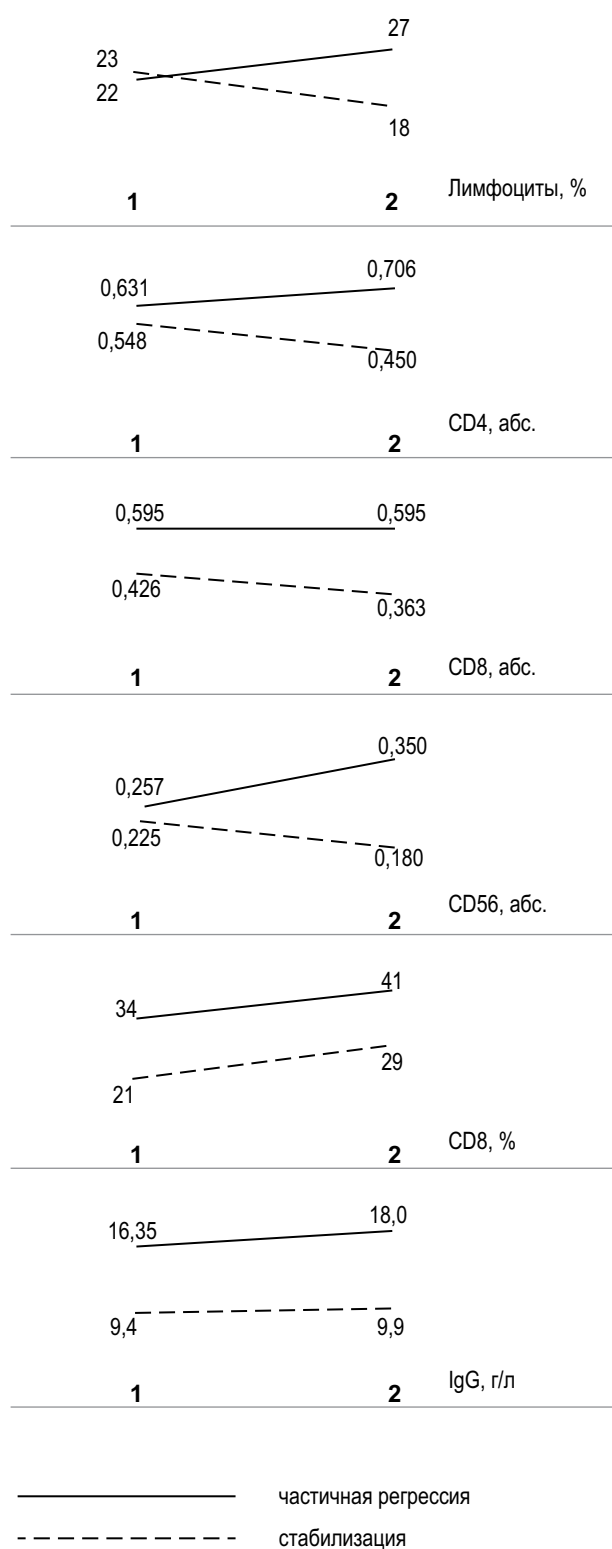


Рисунок 3. Динамика иммунологических показателей у больных раком гортани и гортаноглотки при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии в зависимости от эффективности лечения

Примечание. 1 – до начала лечения; 2 – после завершения химиолучевого этапа (различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$).

смотрена как уникальная модель тестирования активности нового терапевтического подхода или как способ определения потенциального значения биологических факторов для дальнейшего клинического течения и исхода заболевания. При этом необходимая информация может быть получена на относительно небольшом количестве пациентов, а результаты оцениваются быстро, в течение месяцев, а не лет, как при проведении адъювантного лечения [8]. Таким образом, оценивая взаимосвязь эффективности проведенного неoadъювантного химиолучевого лечения с показателями иммунной системы, мы имели целью выявить вклад иммунологических механизмов в реализацию терапевтических эффектов цитостатических воздействий.

Полученные результаты указывают на то, что эффективность неoadъювантного химиолучевого лечения у больных раком гортани и гортаноглотки связана с состоянием иммунной системы. Отмеченная противоположная динамика количества лимфоцитов в периферической крови у пациентов при проведении химиотерапии паклитакселом и карбоплатином в зависимости от эффективности лечебных мероприятий согласуется с данными, полученными в работе P. Lissoni et al. (2006). При исследовании карцином легкого, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы было показано, что независимо от гистогенеза опухоли и режима химиотерапии у больных, достигавших объективной регрессии, наблюдался лимфоцитоз, и среднее количество лимфоцитов, отмечаемое в конце химиотерапии, было значимо выше по сравнению с таковым до назначения лечения. Напротив, среднее количество лимфоцитов снижалось при химиотерапии у больных со стабилизацией или прогрессированием заболевания, хотя статистически значимое снижение по сравнению с показателями до лечения было отмечено только у больных с прогрессированием в ответ на химиотерапию. Исследователи предполагают, что, увеличивая лимфоцитоз, химиотерапия может действовать парадоксально, как иммунотерапия. В качестве возможного механизма авторы называют модуляцию цитокиновой сети [30].

Значение NK-опосредованных механизмов в элиминации злокачественных клеток подтверждается большим числом исследований [16, 23, 33]. Экспрессия на поверхности трансформированных клеток стресс-индуцированных молекул MICA и MICB, относящихся к семейству неканонических молекул гистосовместимости Iс класса, распознаются рецептором NKG2D, который имеют все NK-клетки, а также большинство $\gamma\delta$ T-лимфоцитов и часть $CD8^+\alpha\beta$ T-лимфоцитов

[1, 16, 24, 26]. Соответственно, очевидна взаимосвязь лучшей эффективности противоопухолевого лечения с более высоким уровнем НК-клеток в периферической крови у больных раком гортани и гортаноглотки до начала лечения (рис. 1, 3).

Интересны результаты, показавшие, что ответ на химиотерапию паклитакселом и карбоплатином у больных раком гортани и гортаноглотки был ассоциирован с более высоким уровнем Т-лимфоцитов и НК-клеток в периферической крови после завершения химиолучевого этапа лечения (рис. 3). Данные говорят об индукции иммунного ответа на фоне цитостатического лечения. Подобные результаты получены в исследовании С.Л. Carson et al., показавшем, что применение таксанов у пациенток с раком молочной железы (стадия II/III) ассоциировано с увеличением количества Т-лимфоцитов и функциональной активности НК-клеток по сравнению с показателями у больных без использования данного класса цитостатиков [20].

Уровень CD4⁺ и CD3⁺ лимфоцитов до начала лечения и после завершения химиолучевого этапа, соответственно, является одним из наиболее информативных показателей для прогноза рака гортани и гортаноглотки [12].

Кроме того, индукция противоопухолевого ответа может быть связана с модификацией свойств опухолевых клеток под воздействием цитостатиков. Известно, что при воздействии многих цитостатических агентов возрастает экспрессия молекул HLA-I, опухолевых антигенов и маркеров готовности к апоптозу CD95 на поверхности злокачественных клеток, что увеличивает их доступность для действия цитотоксических Т-лимфоцитов [40]. ДНК-повреждающие воздействия, в том числе препараты платины и ионизирующее облучение, стимулируют комплексный ответ, включающий в себя активацию белков-супрессоров опухоли, таких как протеинкиназы ATM и CHK1, а также фактор транскрипции p53. Этот ответ на повреждение ДНК стимулирует экспрессию лигандов для NKG2D на опухолевых клетках по ATM-зависимому и CHK1-зависимому пути [23].

Общим ответом на клеточный стресс, в том числе вызванный химиотерапией, является активация транскрипции ряда молекулярных шаперонов, которые принадлежат к классу индуцибельных белков теплового шока. Индукция экспрессии на поверхности опухолевых клеток белка теплового шока HSP90 способствует процессингу антигена и созреванию дендритных клеток. Белки теплового шока могут также стимулировать иммунную систему [40].

Эффективность химиолучевого лечения у больных раком гортани и гортаноглотки была ассоциирована также и с более высоким содержанием IgG и IgM в сыворотке крови (рис. 2, 3). Долгие годы роль факторов гуморального иммунитета в патогенезе злокачественных новообразований рассматривалась как негативная, связанная с экранированием опухолевых детерминант специфическими антителами — иммуноглобулинами. Результатом такого экранирования оказывается снижение эффективности противоопухолевого клеточного ответа. Однако в настоящее время появились сведения о том, что естественный гуморальный иммунитет, обусловленный полиреактивными IgM, продуцируемыми CD5-положительными В-лимфоцитами, играет роль в противоопухолевой защите при раке молочной железы [2]. Высокий уровень естественных антител к опухолеассоциированному углеводному антигену Томсена—Фрайденрайха в сыворотке крови у больных раком молочной железы и раком желудка коррелирует с лучшей выживаемостью и является одним из механизмов естественной противоопухолевой резистентности [18, 29]. Кроме того, возможным механизмом противоопухолевого действия антител является реализация антителозависимого киллинга фагоцитами или НК-клетками [35].

Конвенциональная химиотерапия, эпигенетическая терапия (ингибиторы гистоновой деацетилазы), а также метрономная терапия, предполагающая частое или постоянное введение малых доз химиопрепаратов, могут оказывать влияние на микроокружение опухоли, вызывая его «репрограммирование» — нормализацию фенотипа и функций, тем самым ингибируя процессы опухолевой промоции и прогрессии. В число событий, происходящих в строме при указанных воздействиях, прежде всего, входит восстановление иммунного ответа на клетки опухоли, ингибция ангиогенеза, индукция «дремлющего» состояния опухолевых клеток, ассоциированные с противоопухолевым эффектом [34].

Заключение

Эффективность химиолучевого лечения у больных раком гортани и гортаноглотки связана с состоянием иммунной системы. Лучший ответ на химиотерапию паклитакселом и карбоплатином ассоциирован с более высокими показателями количества НК-клеток, Т-клеточного звена, уровня IgG и IgM. Полученные данные позволяют сделать заключение об участии механизмов иммунной системы в реализации противоопухолевых эффектов цитостатического лечения.

Список литературы

1. Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Козлов А.М., Ларин С.С. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54, № 6. — С. 669-683.
2. Гадецкая Н.А., Гривцова Л.Ю., Кадагидзе З.Г. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных раком молочной железы: LЕc-специфичные В-клетки // Маммология. — 2006. — № 2. — С. 63-67.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3, (прил. 1). — 158 с.
4. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Российский онкологический журнал. — 2006. — № 6. — С. 28-31.
5. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Симбирцев А.С., Ломатидзе Л.В. Влияние длительного введения синтетического дипептида на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте *in vivo* // Иммунология. — 1999. — № 6. — С. 40-43, 60-62.
6. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.
7. Расулов Р.А. Сравнительный анализ результатов лучевого и химиолучевого лечения местнораспространенного рака гортаноглотки // Российский онкологический журнал. — 2010. — № 1. — С. 35-37.
8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е., Жильцова Е.К., Иванов В.Г., Божок А.А., Донских Р.В., Петровский С.Г., Палтуев Р.М., Дашян Г.А., Зернов К.Ю., Ефименко А.В., Кочетова И.А. Неоадьювантное лечение рака молочной железы // Маммология. — 2007. — № 1. — С. 34-38.
9. Стахеева М.Н., Эйдензон Д.В., Слонимская Е.М., Кухарев Я.В., Гарбуков Е.Ю., Бабышкина Н.Н., Чердынцева Н.В. Взаимосвязь состояния иммунной системы как интегрированного целого с клиническим течением рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 11-19.
10. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н., Закревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицина З.Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Часть III. Иммуноцитохимический метод. Часть IV. Значения нормы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2002. — № 1. — С. 44-50.
11. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 56-60.
12. Чижевская С. Ю., Чойнзонов Е. Л., Мешеряков Р. В. Прогнозирование исходов лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, № 3. — С. 97-102.
13. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. — 260 с.
14. Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. — Томск: Изд-во НТЛ, 2006. — 280 с.

Ссылки 15-40 см. в References (стр. 561-562). See References for numbers 15-40 at pp. 561-562.

References

1. Berezhnoy A.E., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Kozlov A.M., Larin S.S. Molekulyarnye mekhanizmy vzaimodeystviya opukholi i immunnoy sistemy [Molecular mechanisms of interaction between tumor and immune system]. *Voprosy onkologii — Questions of Oncology*, 2008, vol. 54, no. 6, pp. 669-683.
2. Gadetskaya N.A., Grivtsova L.Yu., Kadagidze Z.G. Subpopulyatsii V-limfotsitov u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy: LЕc-spetsifichnye V-kletki [B-lymphocyte subsets in breast cancer patients: LЕc-specific B-cells]. *Mammologiya — Mammology*, 2006, no. 2, pp. 63-67.
3. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2007 g [Cancer statistics in Russia and Commonwealth of independent states]. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra imeni N.N. Blokhina RAMN — Bulletin of N.N. Blokhin Russian Oncological Scientific Center of RAMS*, 2009, vol. 20, no. 3 (suppl. 1). 158 p.

4. Maslennikova A.V., Ilyin N.V., Terentyev I.G. Himioluchevaya i termoluchevaya terapiya prognosticheskimi neblagopriyatnogo raka glotki i gortani [Chemoradiation and termoradiation therapy unfavorable cancer of larynx and prarynx]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal – Russian Oncological Journal*, 2006, no. 6, pp. 28-31.
5. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Simbirtsev A.S., Lomatidze L.V. Vliyanie dlitel'nogo vvedeniya sinteticheskogo dipeptida na funktsional'nuyu aktivnost' neytrofil'nykh granulotsitov v eksperimente *in vivo* [Influence of long-time administration of syntetic dipeptide on neutrophile function *in vivo*]. *Immunologiya – Immunology*, 1999, no. 6, pp. 40-43.
6. Perevodchikova N.I. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy. 2-e izd., dop. [Guidance to cancer chemotherapy]. Moscow, *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 2005. 704 p.
7. Rasulov P.A. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov lucheвого i khimioluchevogo lecheniya mestno-rasprostranionnogo raka gortanoglotki [Comparative analysis of results of radio- and chemotherapy in local hypopharynx cancer]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal – Russian Oncological Journal*, 2010, no. 1, pp. 35-37.
8. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Klecel A.E., Giltsova E.K., Ivanov V.G., Bogiok A.A., Donskikh R.V., Petrovskiy S.G., Paltuev R.M., Dashyan G.A., Zernov K.Yu., Efimenko A.V., Kochetova I.A. Neoadyuvantnoe lechenie raka molochnoy zhelezy [Neoadjuvant treatment of breast cancer]. *Mammologiya – Mammology*, 2007, no. 1, pp. 34-38.
9. Stakheyeva M.N., Eidenzon D.V., Slonimskaya E.M., Kukharev Ya.V., Garbukov E.Yu., Babyshkina N.N., Cherdyntseva N.V. Vzaimosvyaz' sostoyaniya immunnogo sistema kak integrirovannogo tselogo s klinicheskimi techeniyami raka molochnoy zhelezy [Relationship between of immune system state as integral unite and breast cancer clinical course]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal – Siberian Oncological Journal*, 2011, no. 2, pp. 11-19.
10. Totolian A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.N., Zakrevskaya A.V., Zuyeva E.E., Kalinina N.M., Lisitsina Z.N. Standartizatsiya metodov immunofenotipirovaniya kletok krovi i kostnogo mozga cheloveka. Chast' III. Immunotsitokhimicheskiy metod. Chast' IV. Znacheniya normy [Standartization of immunophenotyping methods of human blood and bone marrow cells. Part III. Immunochemistry method. Part IV. Normal values]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*, 2002, no. 1, pp. 44-50.
11. Ushakov V.S., Ivanov S.V. Rak gortani: sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy [Cancer of larynx: contemporary opportunities and prospects]. *Prakticheskaya onkologiya – Practical Oncology*, vol. 4, no. 1, pp. 56-60.
12. Chizhevskaya S.Yu., Chjinzonov E.L., Meshyeryakov R.V. Prognozirovaniye iskhodov lecheniya bol'nykh rakom gortani i gortanoglotki [Prognosis of treatment outcome in larynx and hypopharynx cancer]. *Vestnik RONTs imeni N.N. Blokhina RAMN – Bulletin of N.N. Blokhin Russian Oncological Scientific Center of RAMS*, 2011, vol. 22, no. 3, pp. 97-102.
13. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality)]. Moscow, *Herzen Research Institute of Oncology*, 2012. 260 p.
14. Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Balatskaya L.N. Rak gortani. Sovremennyye aspekty lecheniya i reabilitatsii [Cancer of larynx. Modern aspects of treatment and rehabilitation]. *Tomsk, NTL*, 2006. 280 p.
15. Apetoh L., Ghiringhelli F., Tesniere A., Criollo A., Ortiz C., Lidereau R., Mariette C., Chaput N., Mira J.P., Delaloge S., Andr F., Tursz T., Kroemer G., Zitvogel L. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Immunol. Rev.*, 2007, vol. 220, pp. 47-59.
16. Bauer S., Groh V., Wu J., Steinle A., Phillips J.H., Lanier L.L., Spies T. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science*, 1999, vol. 285, pp. 727-729.
17. Beasley G.M., Olson J.A. Jr. What's new in neoadjuvant therapy for breast cancer? *Adv. Surg.*, 2010, vol. 44, pp. 199-228.
18. Bohn J. Are natural antibodies involved in tumor defence? *Immunol. Lett.*, 1999, vol. 69, pp. 317-320.
19. Boyle P., Levin B. World cancer report 2008. Lyon: *International Agency for Research on Cancer*, 2008. 511 p.
20. Carson W.E. 3rd, Shapiro C.L., Crespin T.R., Thornton L.M., Andersen B.L. Cellular immunity in breast cancer patients completing taxane treatment. *Clin. Cancer Res.*, 2004, vol. 10, pp. 3401-3409.
21. Ehrke M.J. Immunomodulation in cancer therapeutics. *International Immunopharmacology*, 2003, vol. 3, no. 8, pp. 1105-1119.
22. Fridman W.H., Teillaud J.-L., Sautès-Fridman C., Pagès F., Galon J., Zucman-Rossi J., Tartour E., Zitvogel L., Kroemer G. The ultimate goal of curative anti-cancer therapies: inducing an adaptive anti-tumor immune response. *Front Immunol.*, 2011, pp. 2-66.

23. Gasser S., Orsulic S., Brown E.J., Raulet D.H. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor. *Nature*, 2005, vol. 436, pp. 1186-1190.
24. Girardi M., Oppenheim D.E., Steele C.R., Lewis J.M., Glusac E., Filler R., Hobby P., Sutton B., Tigelaar R.E., Hayday A.C. Regulation of cutaneous malignancy by gamma delta T cells. *Science*, 2001, vol. 294, pp. 605-609.
25. Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007, vol. 608, pp. 1-22.
26. Groh V., Rhine H.R., Secrist H., Bauer S., Grabstein K.H., Spies T. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1999, vol. 96, pp. 6879-6884.
27. Hadden J. W. The immunology and immunotherapy of breast cancer: an update. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1999, vol. 21, pp. 79-101.
28. Hannani D., Sistigu A., Kepp O., Galluzzi L., Kroemer G., Zitvogel L. Prerequisites for the antitumor vaccine-like effect of chemotherapy and radiotherapy. *Cancer J.*, 2011, vol. 17, no. 5, pp. 351-358.
29. Kurtenkov O., Klaamas R., Rittenhouse-Olson K., Vahter L., Sergejev B., Miljukhina L., Shljapnikova L. IgG immune response to tumor-associated carbohydrate antigens (TF, Tn, α Gal) in patients with breast cancer: impact of neoadjuvant chemotherapy and relation to the survival. *Exp. Oncol.*, 2005, vol. 27, no. 2, pp. 136-140.
30. Lissoni P., Fumagalli L., Brivio F., Rovelli F., Messina G., Di Fede G., Colciago M., Brera G. Cancer chemotherapy-induced lymphocytosis: a revolutionary discovery in the medical oncology. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2006, vol. 20, no. 1-2, pp. 29-35.
31. Lutsiak M.E., Semnani R.T., de Pascalis R., Kashmiri S.V., Schlom J., Sabzevari H. Inhibition of CD4⁺25⁺T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood*, 2005, vol. 105, pp. 2862-2868.
32. Mlecnik B., Bindea G., Pagès F., Galon J. Tumor immunosurveillance in human cancers. *Cancer Metastasis Rev.*, 2011, vol. 30, no. 1, pp. 5-12.
33. Mozaffari F., Lindemalm C., Choudhury A., Granstam-Björneklett H., Helander I., Lekander M., Mikaelsson E., Nilsson B., Ojutkangas M.L., Osterborg A., Bergkvist L., Mellstedt H. NK-cell and T-cell functions in patients with breast cancer: effects of surgery and adjuvant chemo- and radiotherapy. *Br. J. Cancer*, 2007, vol. 97, no. 1, pp. 105-111.
34. Place A.E., Huh S.J., Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Research*, 2011, vol. 13, no. 6, p. 227.
35. Reilly R.T., Machiels J.P., Emens L., Ercolini A.M., Okoye F.I., Lei R.Y., Weintraub D., Jaffee E.M. The collaboration of both humoral and cellular HER-2/neu-expressing tumors. *Cancer Research*, 2001, vol. 61, pp. 880-883.
36. Sarini J. Induction chemotherapy and larynx preservation: is such practice useful? *Bull. Cancer*, 2002, vol. 89, no. 44, pp. 411-417.
37. Sistigu A., Viaud S., Chaput N., Bracci L., Proietti E., Zitvogel L. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. *Semin Immunopathol.*, 2011, vol. 33, no. 4, pp. 369-383.
38. Suzuki E., Kapoor V., Jassar A. S., Kaiser L.R., Albelda S.M. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1⁺/CD11b⁺ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin. Cancer Res.*, 2005, vol. 11, pp. 6713-6721.
39. Zagozdzon R., Golab J. Immunomodulation by anticancer chemotherapy: more is not always better (review). *Int. J. Oncol.*, 2001, vol. 18, no. 2, pp. 417-424.
40. Zitvogel L., Apetoh L., Ghiringhelli F., Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 2008, vol. 8, pp. 59-73.