

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-89-94
УДК: 616.5-006.81-085:612.112.94-08

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АКТИВИРОВАННЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ У БОЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Е.В. Абакушина, И.А. Пасова, Ю.В. Маризина, Д.В. Кудрявцев,
Г.Т. Кудрявцева, Е.С. Фомина

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск
249036, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: abakushina@mail.ru

Аннотация

Совершенствование методов лечения онкологических заболеваний, увеличение их эффективности и безопасности являются актуальной задачей. Помимо радикальных методов лечения, большое значение имеет иммунотерапия. Описан опыт применения adoptивной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами (ЦИК) у больной меланомой IIIВ стадии с метастазами после комплексного лечения. Для активации мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови и культивировали в среде X-Vivo20 на протяжении 10–14 дней с добавлением ИЛ-2 (250 МЕ/мл) и ИЛ-15 (50 нг/мл). С января 2015-го в течение года проводился непрерывный курс лечения ЦИК лимфоцитами в количестве 34,5 млн и клеточным продуктом 39 введений внутрикочно паравerteбрально в 2–4 точки каждые 1–2 нед. Через 3 мес от начала лечения ЦИК цитофлуориметрический анализ лимфоцитов периферической крови пациента показал снижение количества NK-клеток с 18 до 12 % и CD314+NK-клеток – с 16 до 6 %. Отмечено увеличение содержания активированных CD38+ лимфоцитов с 53 до 66 %, а CD38+Т-лимфоцитов – с 24 до 51 %, HLA-DR+ лимфоцитов – с 21 до 28 %, на HLA-DR+Т-лимфоцитов – с 9 до 20 %, а CD25+ лимфоцитов – с 19 до 29 %. На этом фоне наблюдались появление реактивно изменённых лимфоузлов и стабилизация болезни. Через 9 мес от начала проведения adoptивной иммунотерапии произошла полная регрессия метастаза на левом плече ниже послеоперационного рубца. Через 11 мес после начала АИТ была выявлена частичная регрессия метастаза на правом предплечье. С момента постановки пациентке диагноза до момента наблюдения прошло 36 мес и 12 мес от начала АИТ. Данный результат показывает увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости. Оценка эффективности сопроводительной иммунотерапии у больной меланомой показала положительный эффект adoptивной иммунотерапии при длительном применении ЦИК в низких концентрациях.

Ключевые слова: меланома, adoptивная иммунотерапия, цитокин-индуцированные киллеры, маркеры активации лимфоцитов.

В настоящее время неотъемлемую часть лечения онкологических заболеваний составляют биологические методы. Различные методики клеточной иммунотерапии внедряются в клиническую практику, поскольку злокачественные новообразования являются хорошей мишенью для adoptивной иммунотерапии [1]. Клеточному звену иммунитета, представленному в организме человека рядом эффекторных клеток, принадлежит ключевая роль в защите организма от злокачественных образований [2–4], а комплексные подходы с использованием культивируемых *in vitro* цитотоксических лимфоцитов приобретают все большее значение в терапии онкологических заболеваний [5–7].

Эффективность adoptивной клеточной терапии при лечении меланомы и некоторых видов рака демонстрируют клинические исследования последних лет. К перспективным зарубежным исследованиям последних лет относятся подходы лечения злокачественных новообразований, основанные на применении клеточной иммунотерапии с использованием цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК) или активированных *in vitro* цитотоксических лимфоцитов [8–10]. Анализ базы данных клинических испытаний II/III фазы применения ЦИК клеток обнаружил существенное увеличение полугодовой, годичной и двухлетней выживаемости, а также безрецидивной выживаемости и

среднего времени до прогрессирования. Однако в данных исследованиях не было отмечено полного ответа на терапию [10].

Развитие данного направления представляет собой задачу, решение которой может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Последние исследования и клинические испытания показали, что адоптивная иммунотерапия (АИТ) может быть перспективным методом лечения онкологических больных.

Цель исследования – оценить эффективность сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами (ЦИК) при комплексном лечении больной меланомой с неблагоприятным прогнозом.

Представлен результат лечения больной метастатической меланомой с использованием адоптивной иммунотерапии ЦИК. Исследование было одобрено этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Пациентка С., 1962 г.р., с диагнозом: Меланома кожи левого плеча $pT_{3b}N_{1b}M_0$ (ПВ). Метастазы в лимфоузлы подмышечной области слева. В июле 2013 г. проведён предоперационный курс лучевой терапии СОД 50 Гр на опухоль левого плеча, оперативное лечение. В августе 2013 г. – предоперационный курс лучевой терапии на подмышечные лимфоузлы слева и лимфаденэктомия. С июля по декабрь 2013 г. ежемесячно проведено 8 курсов химиотерапии (дакарбазин). На фоне химиотерапии больная отмечала ухудшение настроения, слабость, изменение аппетита, тошноту, расстройства стула, быструю утомляемость и тревожность. По данным лабораторных исследований наблюдалась незначительная тромбоцитопения и лейкопения. В декабре 2014 г. зафиксировано прогрессирование заболевания. Обнаружены метастазы в мягкие ткани правого предплечья, левого плеча, правой молочной железы. В январе 2015 г. проведены паллиативный курс БФК-рентгенотерапии СОД 32 Гр и химиотерапия (мустофоран). Объективного изменения в размерах метастатических образований по данным УЗИ выявлено не было. Параллельно с этим пациентке был проведен первый курс сопроводительной АИТ аутологичными активированными ЦИК. Первые четыре раза вводились активированные лимфоциты в количестве от 2 до 5 млн за одно введение на 3, 5, 7 и 9-й день активации МНК, далее сопроводительную иммунотерапию продолжали клеточным продуктом (супернатантом) в объеме 1,5–2 мл 1–2 раза в неделю в течение 5 мес. В сентябре 2015 г. забор крови повторили и продолжили АИТ по описанной выше схеме. В течение 16 мес, с января 2015 г. по май 2016 г., лечение ЦИК лимфоцитами проводилось непрерывно с небольшими перерывами в 4 и 2 нед. За это время пациентке было введено 44 млн ЦИК внутрикожно паравerteбрально в 2–4 точки и

43 введения клеточного продукта. ЦИК получали из мононуклеаров периферической крови, инкубируя 10–14 дней в присутствии ИЛ-2 и ИЛ-15, как описано ранее [11].

После начала сопроводительной АИТ на фоне химиотерапии мустофораном пациентка отмечала улучшение настроения, общего самочувствия, увеличение двигательной активности и работоспособности. Не было замечено нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и психоэмоциональных расстройств. Показатели периферической крови оставались в норме, чего не было достигнуто во время химиотерапии без сопроводительной АИТ на фоне лечения дакарбазин.

Перед АИТ и на этапах АИТ каждые 3 мес проводился иммуномониторинг, основанный на оценке фенотипа В-, Т-, НКТ-, НК-лимфоцитов периферической крови и маркеров активации (HLA-DR, CD38, CD69, CD314, CD25). Цитофлуориметрию проводили на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США), как описано ранее [5].

С февраля по апрель 2015 г. АИТ ЦИК лимфоцитами проводилась в монорежиме. Через 3 мес от начала проведения АИТ ЦИК в периферической крови пациента было отмечено снижение количества НК-клеток с 18 до 12 % и экспрессии активирующего рецептора NKG2D на всех лимфоцитах с 48 до 23 %, а на НК-клетках – с 16 до 6 %. Возможно, данные изменения произошли за счет миграции эффекторных клеток в лимфатические узлы, которые объективно по данным УЗИ увеличились в размерах в этот период. Через 3 мес от начала АИТ отмечено повышение экспрессии раннего маркера активации CD38 на всех лимфоцитах с 53 до 66 %, а на Т-лимфоцитах – с 24 до 51 %. Поверхностная экспрессия позднего маркера активации HLA-DR на всех лимфоцитах увеличилась с 21 до 28 %, а CD25 – с 19 до 29 %. На Т-лимфоцитах экспрессия HLA-DR возросла с 9 до 20 %. Данные иммунофенотипирования лимфоцитов подтверждают системный эффект проведенной АИТ и полученные нами ранее данные на большой группе пациентов [5].

На фоне изменения субпопуляционного состава лимфоцитов и увеличения доли активированных лимфоцитов в периферической крови наблюдалось появление реактивно изменённых лимфоузлов и стабилизация процесса, о чем свидетельствует заключение УЗИ. УЗИ лимфатических узлов выявило увеличение размеров до 8×7 мм за счет гиперреактивности в ответ на введение ЦИК, что было подтверждено морфологически.

Положительные изменения в иммунограмме сохранились в течение последующих 3 мес. Таким образом, наблюдалась длительная активация противоопухолевого звена иммунитета на фоне сопроводительной иммунотерапии. Объективно через 6 мес после проведения лечения активированными цитотоксическими лимфоцитами у паци-

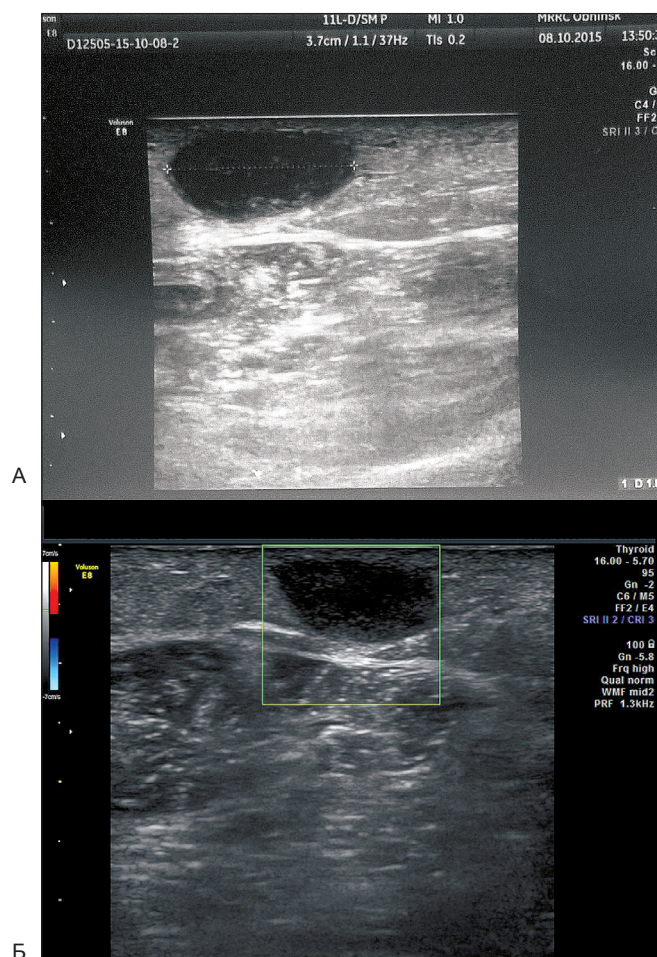


Рис. 1. УЗИ метастаза на правом предплечье:

А. Частичная регрессия метастаза до 15×8×19 мм на правом предплечье через 9 мес после начала иммунотерапии (ранее был размером 21×10×19 мм);

Б. Частичная регрессия метастаза до 14×7×13 мм на правом предплечье через 11 мес после начала иммунотерапии

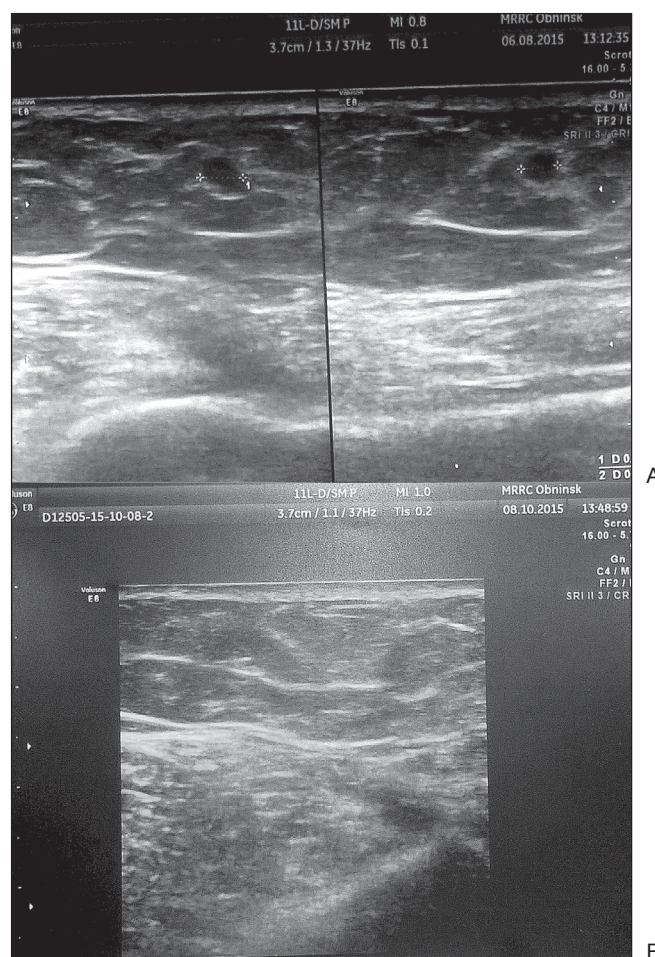


Рис. 2. УЗИ метастаза на левом плече ниже послеоперационного рубца:

А. Через 6 мес от начала иммунотерапии размером 4×3×3 мм;

Б. Полная регрессия метастаза через 9 мес после начала иммунотерапии

ентки нормализовался стул, повысился аппетит, увеличилась работоспособность и улучшилось настроение, несмотря на проведенную химиотерапию. Возможно, данные изменения в качестве жизни связаны с увеличением в организме больной биологически активных веществ, выделяемых активированными лимфоцитами. Данное клиническое наблюдение характеризует восстановление взаимосвязи между иммунной, эндокринной и нервной системой.

Через 5 мес от начала ИТ в мае 2015 г. у пациентки несколько уменьшились размеры лимфоузлов. Лимфоузел правой надключичной области стал 7×6 мм (был 8×7 мм), лимфоузел левой надключичной области стал 7×5 мм (был 10×7 мм). Также отмечено увеличение количества реактивных лимфоузлов. Данные изменения подтверждают положительный эффект иммунотерапии ЦИК.

Размер метастаза в области рубца на левом плече не изменился, а на правом – увеличился с 18×11×18 мм до 22×11×18 мм. После перерыва в мае 2015 г. сроком на один месяц больной с июня по

июль проведен повторный курс сопроводительной иммунотерапии клеточным продуктом. В конце июля с помощью УЗИ было установлено, что метастаз в области рубца на правом плече уменьшился на 5 мм до размеров 17×11×17 мм, а на левом плече уменьшился до размеров 5×4 мм. В августе после перерыва в проведении адоптивной иммунотерапии размер метастаза на правом предплечье снова несколько увеличился – до 21×10×19 мм. После возобновления адоптивной иммунотерапии ЦИК в монорежиме наблюдалась тенденция к уменьшению его размеров через 9 мес до 15×8×19 мм (рис. 1А), через 11 мес – до 14×7×13 мм (рис. 1Б). Метастаз на левом плече ниже послеоперационного рубца продолжал уменьшаться (рис. 2А), и через 9 ме. от начала проведения адоптивной иммунотерапии произошла полная его регрессия (рис. 2Б). Также по данным УЗИ определялся реактивный подключичный лимфоузел слева размерами 12×7 мм, в верхней зоне шеи с двух сторон – реактивные паравазальные лимфоузлы до 13×5 мм, надключичные лимфоузлы не определялись.

Средняя продолжительность жизни больных меланомой IIIВ стадии с наличием метастазов составляет около 4–6 мес. С момента постановки пациентке диагноза на момент наблюдения прошло 36 мес и 16 мес от начала АИТ. Полученные результаты показывают увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости.

Таким образом, проведенная оценка клинической эффективности адоптивной иммунотерапии ЦИК больной меланомой позволила диагностировать полную и частичную регрессию метастатических образований и появление реактивных лимфоузлов после проведения иммунотерапии активированными лимфоцитами в монорежиме. В настоящее время у пациентки наблюдается стабилизация процесса, она продолжает получать АИТ в монорежиме.

Заключение

Метод сопроводительной иммунотерапии ЦИК лимфоцитами после комплексного лечения сопровождался уменьшением побочных эффектов

от химиотерапии, что проявлялось отсутствием диспепсических явлений, тошноты, расстройства стула, улучшением настроения и повышением работоспособности, и способствовал стабилизации процесса у больной метастатической меланомой и регрессии опухоли.

Появление маркеров активации лимфоцитов после клеточной иммунотерапии свидетельствует об усилении противоопухолевого иммунного ответа, что, вероятно, и привело к регрессии метастазов и увеличению размеров реактивных лимфоузлов. Полученные данные доказывают положительный эффект иммунотерапии.

Можно заключить, что сопроводительная иммунотерапия ЦИК у больных с неблагоприятным прогнозом как в комбинации с химиотерапией, так и в монорежиме является эффективным методом лечения, позволяющим увеличить продолжительность жизни пациентов, уменьшить количество побочных эффектов химиотерапии и улучшить качество жизни, что подтверждает данные международных исследований [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Li Y., Huang Q., Zhong Y., Wang A., Sun J., Zhou J. Prospects in adoptive cell transfer therapy for cancer. *J Immunol Clin Res.* 2013; 1: 1008.
2. 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: 669–683.
3. Бережной А.Е., Чернышева А.Д., Закеева И.Р., Данилова А.Б., Данилов А.О., Моисеенко В.М., Geraghty D., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Кибардин А.В., Ларин С.С. Индукция экспрессии молекулы HLA-E на поверхности опухолевых клеток интерфероном-гамма приводит к защите опухолевых клеток от цитотоксического действия лимфоцитов. *Вопросы онкологии.* 2009. Т. 55, № 2: 224–229.
4. Cheng M., Chen Y., Xiao W., Sun R., Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol.* 2013 May; 10 (3): 230–52. doi: 10.1038/cmi.2013.10.
5. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Кудрявцев Д.В., Пасова И.А., Селиванова Н.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных при комбинированном лечении с включением адоптивной иммунотерапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 1: 45–50.
6. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K.,

Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10; 26 (32): 5233–9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5449.

7. Rosenberg S.A., Dudley M.E. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol.* 2009 Apr; 21 (2): 233–40. doi: 10.1016/j.coi.2009.03.002.

8. Liu J., Sui J., Zhang Z., Ren X., Luan L., Yang Q., Gu S., Wank R., Laumbacher B., Song X. Inhibition of pleural metastasis of collecting duct carcinoma of the kidney by modified cytokine-induced killer cells: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2010 Nov; 1 (6): 955–958.

9. Li W., Xu L.P., Di Zhao L., Wang L., Zhang Y., Gao Q.L., Mai L. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013 Apr; 5 (4): 1427–1429.

10. Ma Y., Zhang Z., Tang L., Xu Y.C., Xie Z.M., Gu X.F., Wang H.X. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis. *Cytotherapy.* 2012 Apr; 14 (4): 483–93. doi: 10.3109/14653249.2011.649185.

11. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С. Эффективность совместного применения IL-2 и IL-15 для активации цитотоксических лимфоцитов in vitro. *Гены и клетки.* 2015; Т. 10, № 2: 78–85.

Поступила 3.06.16
Принята в печать 5.09.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакушина Елена Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: abakushina@mail.ru. SPIN-код: 7015-3946.

Пасова Ирина Алексеевна, врач аллерголог-иммунолог лаборатории клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: savelueva@mail.ru. SPIN-код: 8968-0774.

Маризина Юлия Витальевна, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: julia_marizina@mail.ru. SPIN-код: 6736-5755.

Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: dmitrvk2010@yandex.ru. AuthorID: 158667.

Кудрявцева Галина Терентьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель радиологического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: kgt@mrrc.obninsk.ru. AuthorID: 161741.

Фомина Екатерина Сергеевна, научный сотрудник радиологического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: ekaterinas_83@mail.ru. SPIN-код: 6090-8947.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EFFICIENCY OF ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY FOR MELANOMA: A CASE REPORT

E.V. Abakushina, I.A. Pasova, Yu.V. Marizina, D.V. Kudryavtsev, G.T. Kudryavtseva, E.S. Fomina

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Russia, Obninsk
4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Kaluga Region, Russia, e-mail: abakushina@mail.ru

Abstract

A lot of research is focused on finding better treatment options for cancer. Along with radical treatment, cancer immunotherapy has proved to be useful for a growing number of cancer patients. We report a case of stage IIIB melanoma in a 53-year woman who received adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells. For activation, mononuclear cells were collected from the patient's peripheral blood and cultivated in X-vivo20 medium containing IL-2 (250 U/ml) and IL-15 (50 ng/ml) for 10-14 days. From January 2015 to May 2016, a total of 39 CIK cell infusions were administered intradermally to 2-4 points in the paravertebral area, every 1-2 weeks. Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocytes in 3 months after starting CIK cell immunotherapy showed a decrease in the number of NK-cells from 18 % to 12 % and CD314 + NK-cells from 16 % to 6 %. The levels of CD38+, CD38+T, HLA-DR+ and HLA-DR+T lymphocytes increased from 53 %, 24 %, 21 %, 9 % and 19 % to 66 %, 51 %, 28 %, 20 % and 29 %, respectively. There was evidence of reactive changes in lymph nodes and stable disease. Metastases on the left shoulder tended to decrease, and they completely disappeared 9 months after starting adoptive immunotherapy. Partial regression of metastasis on the right shoulder was observed 11 month after starting adoptive immunotherapy. Adoptive immunotherapy demonstrated the increased disease-free survival for the patient with melanoma. In conclusion, CIK immunotherapy may be an effective treatment method for metastatic melanoma.

Key words: melanoma, adoptive immunotherapy, cytokine-induced killer cells, markers of lymphocyte activation, adoptive immunotherapy effectiveness.

REFERENCES

1. Li Y., Huang Q., Zhong Y., Wang A., Sun J., Zhou J. Prospects in adoptive cell transfer therapy for cancer. *J Immunol Clin Res.* 2013; 1: 1008.
2. Bereznoi A.E., Gnuchev N.V., Georgiev G.P. Molecular mechanisms of interaction between tumor cells and the immune system. *Problems in oncology.* 2008; 54 (6): 669–683. [in Russian]
3. Bereznoi A.E., Chernysheva A.D., Zakeeva I.R. The interferon-gamma induction of HLA-E molecule expression on the surface of tumor cells leads to protection of tumor cells from cytotoxic effect of lymphocytes. *Problems in Oncology.* 2009; 55 (2): 224–229. [in Russian]
4. Cheng M., Chen Y., Xiao W., Sun R., Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol.* 2013 May; 10 (3): 230–52. doi: 10.1038/cmi.2013.10.
5. Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Neprina G.S. Characteristics of lymphocyte sub-populations in peripheral blood of cancer patients undergoing combined modality treatment including adoptive immunotherapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 1: 45–50. [in Russian]
6. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K., Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10; 26 (32): 5233–9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5449.
7. Rosenberg S.A., Dudley M.E. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol.* 2009 Apr; 21 (2): 233–40. doi: 10.1016/j.coi.2009.03.002.
8. Liu J., Sui J., Zhang Z., Ren X., Luan L., Yang Q., Gu S., Wank R., Laumbacher B., Song X. Inhibition of pleural metastasis of collecting duct carcinoma of the kidney by modified cytokine-induced killer cells: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2010 Nov; 1 (6): 955–958.
9. Li W., Xu L.P., Di Zhao L., Wang L., Zhang Y., Gao Q.L., Mai L. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013 Apr; 5 (4): 1427–1429.
10. Ma Y., Zhang Z., Tang L., Xu Y.C., Xie Z.M., Gu X.F., Wang H.X. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis. *Cytotherapy.* 2012 Apr; 14 (4): 483–93. doi: 10.3109/14653249.2011.649185.
11. Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Neprina G.S. Efficacy of combined use of IL-2 и IL-15 for activation of cytotoxic lymphocytes in vitro. *Genes and Cells.* 2015. 10 (2): 78–85. [in Russian]

Received 3.06.16
Accepted 5.09.16

ABOUT THE AUTHORS

Abakushina Elena V., MD, PhD, Senior Researcher, Clinical Immunology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: abakushina@mail.ru. SPIN-code: 7015-3946.

Pasova Irina A., MD, Allergologist/Immunologist, Clinical Immunology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: savelueva@mail.ru. SPIN-code: 8968-0774.

Marizina Yulia V., MD, Researcher, Clinical Immunology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: julia_marizina@mail.ru. SPIN-code: 6736-5755.

Kudryavtsev Dmitriy V., MD, DSc, Leading Researcher, Department of External Beam Radiotherapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: dmitrvk2010@yandex.ru. AuthorID: 158667.

Kudryavtseva Galina T., MD, DSc, Professor, Head of Radiology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: kgt@mrrc.obninsk.ru. AuthorID: 161741.

Fomina Ekaterina S., MD, Researcher, Radiation Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: ekaterinas_83@mail.ru. SPIN-code: 6090-8947.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests