

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.25-002-02:616-006.6-08

М.Б. Бычков, К.С. Титов, В.А. Горбунова, Д.В. Филоненко, Л.В. Демидов, М.В. Киселевский, Е.М. Трецалина

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМ ПЛЕВРИТОМ, РЕЗИСТЕНТНЫМ К СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, 115478, г. Москва

Представлены результаты исследования по изучению клинической эффективности и переносимости интраплевральной склерозирующей терапии с использованием бинарной каталитической системы "терафтал+аскорбиновая кислота" и интраплевральной иммунотерапии аллогенными ЛАК-клетками и малыми дозами рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) у больных с опухолевыми (метастатическими) плевритами при различных химиорезистентных злокачественных новообразованиях. Результаты показали, что данный вид лечения высокоэффективен (объективный ответ при склеротерапии составил 82%), а при иммунотерапии (ИЛ-2/ЛАК — 92,4% и ИЛ-2 — 80%) относительно редко дает рецидивы и удовлетворительно переносим больными.

Ключевые слова: *опухолевый плеврит, склеротерапия, бинарная каталитическая система, плевродез, иммунотерапия, интерлейкин-2, ЛАК-клетки.*

MODERN TREATMENT IN PATIENTS WITH MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS RESISTENT TO SYSTEM THERAPY

M.B. Bychkov, K.S. Titov, V.A. Gorbunova, D.V. Filonenko, L.V. Demidov, M.V. Kiselevskiy, E.M. Trechalina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

The clinical efficacy and tolerability of intrapleural sclerotherapy using a binary catalyst system "terafтал + ascorbic acid" and intrapleural immunotherapy with allogeneic LAK cells and low-dose recombinant interleukin-2 (roncoleukin) in patients with tumor (metastatic) pleurisy at various chemoresistant malignancies was studied. The results showed that this treatment is highly effective (objective response when sclerotherapy was 82%), and immunotherapy (IL-2/LAK - 92.4% and IL-2 - 80%), relatively rarely give recurrences and satisfactorily tolerated patients .

Key words: *tumor pleurisy, sclerotherapy, the binary catalyst system, pleurodesis, immunotherapy, interleukin-2, LAK cells.*

Опухолевый плеврит (ОП) является частым проявлением диссеминации при раке легкого — у 37% больных, раке молочной железы — у 25%, лимфомах — у 10%, а также при раке яичника — у 5%. При других злокачественных новообразованиях опухолевый плеврит выявляется у 1—6% пациентов (рак желудка, толстой кишки, почки, меланома и др.) [1, 2].

ОП возникает, как правило, вследствие метастазирования по парietальной и (или) висцеральной плевре, нарушая при этом проницаемость ее кровеносных и лимфатических сосудов. ОП нередко ограничивает возможности системного лекарственного лечения и лучевой терапии. Качество жизни у данных больных резко снижается из-за наличия симптомов дыхательной недостаточности, а при выполнении частых плевральных пункций без эффективного противоопухолевого лечения приводит к резкому нарушению водно-электролитного баланса, вызывая декомпенсацию организма и гибель больных в течение нескольких месяцев (медиана жизни больных без лечения ОП составляет всего 4 мес) [3—11].

Лечение больных с ОП заключается прежде всего в эвакуации жидкости, системном или интраплевральном введении препаратов с целью прекращения накопления злокачественного выпота в плевральной по-

лости, что приводит к улучшению состояния больного (уменьшение одышки, кашля, болей в грудной клетке и т.д.), увеличению продолжительности и качества жизни [3, 12—14].

Перед решением вопроса о интраплевральном введении тех или иных лекарственных препаратов необходимо уточнить локализацию первичного процесса, его морфологическую и иммунофенотипическую характеристику, так как при лимфомах, раке молочной железы, раке яичников, мелкоклеточном раке легкого проведение первой линии системной терапии может привести к ликвидации плеврального выпота у 60% пациентов. В тех случаях, когда системная терапия не показана или признана неэффективной, необходимо интраплевральное введение противоопухолевых лекарственных препаратов. Показанием для плевральных пункций и интраплеврального введения лекарств при отсутствии эффекта от системной противоопухолевой терапии является наличие верифицированного злокачественного выпота в плевральной полости выше уровня II—III ребра спереди, по данным рентгенографии, и явления дыхательной недостаточности (жалобы на одышку) при ожидаемой продолжительности жизни пациента более 4 нед. При наличии выпота без клинической симптоматики нет смысла производить плевральные пункции и вводить лекарственные препараты. Для интраплевральных введений наиболее часто используют следующие цитостатики: блеомицин 15—30 мг и цисплатин 50—60 мг.

Для корреспонденции: *Титов Константин Сергеевич*, канд. мед. наук, хирург-онколог отд-ния биотерапии опухолей, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: ks-titov@mail.ru.

На сегодняшний день имеется мало научных подтверждений противоопухолевого воздействия данных цитостатиков на метастазы по плевре при их интраплевральном введении. Вызывая химический ожог плевры, они приводят к ее асептическому воспалению и далее к склеиванию и деформации плевральных листков, т. е. к плевродезу. Побочные эффекты: выраженный болевой синдром, фиброторакс и гематологическая токсичность. Эффективность интраплеврального введения отдельных цитостатиков при немелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы колеблется от 60 до 80% [1, 3, 11, 15].

Особого внимания заслуживают методы неспецифической терапии с использованием различных местно-раздражающих склерозирующих средств для достижения плевродеза. К этим веществам относятся поверхностно активное вещество тальк и антибиотик доксициклин. Их эффективность составляет, по мнению различных исследователей, от 90 до 100%. Данное лечение сопровождается выраженным болевым синдромом и гипертермией у 75% пациентов [9, 13, 15, 16]. Этот метод в настоящее время применяется крайне редко из-за отсутствия производства в России стерильного талька и доксициклина для плевродеза.

Новые возможности лечения опухолевых плевритов появляются благодаря развитию новых более щадящих методов интраплевральной склеротерапии, а также иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 (ИЛ-2) и лимфокинактированными киллерными клетками (ЛАК).

Одним из новых подходов для интраплевральной склеротерапии (плевродеза) является применение бинарной каталитической системы "терафтал + аскорбиновая кислота" ("ТФ+АК"). Компонент системы — отечественный препарат терафтал представляет собой натриевую соль окта-4,5-карбокситалоцианина кобальта и является катализатором окисления различных биогенных восстановителей, в частности аскорбиновой кислоты. В основе плевросклерозирующего действия бинарной каталитической терапии лежит способность терафтала катализировать окисление аскорбиновой кислоты (соотношение молярных концентраций ТФ/АК 1:10) в водных растворах при физиологических значениях pH и температуры с образованием активных форм кислорода, а также перекиси водорода [2, 4].

Было проведено экспериментальное доклиническое изучение противоопухолевой и плевросклерозирующей активности "ТФ+АК" при интраплевральном введении на адекватных моделях, позволяющих эффективно отбирать как противоопухолевые вещества, так и плевросклерозирующие агенты терапии плевритов [6]. В экспериментах на мышцах было показано, что при интраплевральном введении "ТФ+АК" вызывает задержку выпота и увеличение продолжительности жизни мышей, одновременно индуцируя эффективный плевродез, сравнимый с действием тетрациклина, вплоть до полной облитерации плевральной полости. Анализ результатов экспериментов показал эффективность каталитической системы, сравнимую с ТиоТЭФом, и индукцию плевродеза на уровне тетрациклина. При изучении основных фармакокинетических параметров ТФ при интраплевральном введении установлено более медленное его всасывание в кровь в отличие от внутривенного введения, что приводит к повышению концентрации препарата в плевральной полости. Доклиническое изучение безвредности каталитической пары "ТФ+АК" на двух видах животных, в том числе на собаках, показало хоро-

шую переносимость и подтвердило возможность развития эффективного плевродеза при интраплевральном введении [6, 7]. Обнаруженная эффективность, а также отсутствие системной токсичности позволили рекомендовать каталитическую систему для клинического изучения у онкологических больных с ОП.

Группой американских ученых во главе со S. Rosenberg в конце 80-х и в начале 90-х годов прошлого столетия был внедрен в клиническую практику метод адоптивной иммунотерапии диссеминированных химиорезистентных форм злокачественных опухолей, сочетающий внутривенное введение высоких доз рекомбинантного ИЛ-2 и ЛАК-клеток. С помощью данного вида иммунотерапии удалось получить 10% клинических эффектов у инкурабельных больных с метастатическим раком почки, меланомой и колоректальным раком, при этом сочетание ИЛ-2 с ЛАК повышало эффективность до 20—30% по сравнению с монотерапией ИЛ-2, что ограничило дальнейшее системное использование данной иммунотерапии в связи с ее невысокой эффективностью и выраженной токсичностью [17].

По данным зарубежных исследователей, суммарная эффективность интраплевральной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии с использованием малых доз ИЛ-2 (разовая доза 1 млн МЕ) составляет 92—94,5% при хорошей переносимости пациентами. В результате лечения достигается лизис опухолевых клеток активированными лимфоцитами, что приводит к прекращению экссудации через 3—4 нед после начала иммунотерапии. Эффект от проведенной иммунотерапии сохраняется, по данным различных авторов, в течение 6—12 мес [2, 16, 18].

Данный метод комбинированной иммунотерапии ограничен из-за сложности генерации ЛАК-клеток в лабораторных условиях, и поэтому он может быть применен только в крупных онкологических центрах.

В настоящее время в мире, и в частности в России, оптимального и идеального метода лечения метастатических плевритов не определено и поиск его продолжается, что и обосновывает актуальность настоящего исследования.

Целью данного исследования являлась оценка клинической эффективности и переносимости следующих интраплевральных методов лечения больных с химиорезистентным опухолевым плевритом: склеротерапии с помощью бинарной каталитической системы "ТФ + АК" и иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкин, ООО "Биотех", Россия) в монорежиме или в комбинации с аллогенными ЛАК-клетками.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 88 больных, получавших интраплевральное лечение (23 пациента — склеротерапию и 65 пациентов — иммунотерапию) с резистентным к системной противоопухолевой терапии диссеминированным процессом, осложненным опухолевым плевритом: 48 больных страдали раком молочной железы, 16 — немелкоклеточным раком легкого, 12 — раком яичника, 5 — раком почки, 3 — раком желудка и 2 — раком тела матки; из них 25 мужчин и 63 женщины в возрасте от 37 до 78 лет. Состояние больных на момент лечения по поводу опухолевого плеврита ECOG 1—2 было расценено у 76 (86,3%) пациентов. До начала интраплевральной терапии все пациенты получали соответствующее комбинированное или комплексное лечение, как правило, хирургическое в комбинации с химио-, гормоно- или таргетной терапией. Перед началом лечения из плевральной полости удалялось от 1000 до

3500 мл серозного, серозно-геморрагического или геморрагического экссудата. У всех 88 пациентов опухолевый плеврит был до начала лечения верифицирован с помощью цитологического метода. У 86 больных плеврит был односторонним и у 2 пациентов определялся с двух сторон.

У 16 пациенток с раком молочной железы односторонний метастатический плеврит был единственным проявлением диссеминации опухолевого процесса.

Для проведения склеротерапии плевральная полость дренировалась под местной анестезией сроком на 2 дня, а при иммунотерапии — на срок до 14 дней. На основании рентгенологических и ультразвуковых исследований проводился торакоцентез в оптимальных точках скопления плеврального выпота. Для дренирования плевральной полости использовали набор "Плеврокан". Плевральная полость всегда максимально осушалась перед введением препарата.

Введение препаратов при склеротерапии проводили с учетом рекомендованной токсикологами эскалации разовых доз терафтала по модифицированному методу Фибоначчи. Разовая доза терафтала составила 247 мг/м², а разовая доза аскорбиновой кислоты — 543 мг/м².

Для получения аллогенных ЛАК-клеток использовали мононуклеарные лейкоциты, полученные при сепарации периферической крови здоровых доноров, которые далее генерировали в лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" РАМН в присутствии рекомбинантного ИЛ-2 в СО₂-инкубаторе в течение 2 сут. Далее стандартными методами определяли их иммунофенотип и изучали цитотоксическую активность.

У пациентов, получавших внутривнутриплевральную иммунотерапию, вне зависимости от ее вида плевральный выпот на цитологическое исследование отправляли до проведения иммунотерапии, в середине курса и по его окончании. Ронколейкин вводился в плевральную полость в дозе 1 млн МЕ, разведенного в 20 мл физиологического раствора в 1—5-й и 8—12-й дни (суммарная доза 10 млн МЕ) отдельно или в зависимости от вида иммунотерапии в комбинации с аллогенными ЛАК-клетками по 100—150 млн клеток, разбавленных в 20 мл физиологического раствора в 1, 3, 8, 10-й дни лечения.

По окончании внутривнутриплеврального лечения "Плеврокан" удалялся у всех больных.

Контрольное рентгенологическое исследование (рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки) проводили всем больным с опухолевым плевритом перед началом внутривнутриплеврального лечения, через 1 мес после его окончания и далее в динамике через каждые 3 мес.

Всем пациентам непосредственную эффективность внутривнутриплеврального лечения (объективный ответ) оценивали через 1 мес после его окончания. За полную регрессию опухолевого плеврита принимали полное отсутствие выпота в плевральной полости. За частичную регрессию при склеротерапии принимали осуммирование отграниченного выпота в плевральной полости и уменьшение или отсутствие у пациентов одышки и кашля, а при иммунотерапии — уменьшение выпота в плевральной полости более чем на 50% от исходного до начала терапии, а также отсутствие или уменьшение у пациентов симптомов дыхательной недостаточности.

В плане коррекции белковых и водно-электролитных расстройств, возникающих у больных с длительно существующим ОП, на фоне внутривнутриплевральной терапии больным рекомендовался прием пищи с богатым

содержанием белка и питье до 1,5 л лечебно-столовой минеральной воды в сутки. С целью профилактики посткомпрессионной пневмонии на стороне опухолевого плеврита после максимального осушения плевральной полости и расправления сдавленного экссудатом легкого больным назначалась антибактериальная терапия.

Результаты клинического изучения внутривнутриплеврального введения бинарной каталитической системы "ТФ+АК" у пациентов с резистентным к системной терапии опухолевым плевритом

В группу внутривнутриплевральной склеротерапии с использованием бинарной каталитической системы ("ТФ+АК") вошло 23 пациента. Эффективность лечения была оценена у всех пациентов, среди которых у 17 (80,9%) отмечена частичная регрессия ОП с уменьшением клинических симптомов дыхательной недостаточности (одышки). Полных регрессий плеврального экссудата в результате данного исследования отмечено не было. У 4 (19,1%) пациентов при контрольном обследовании выявлено дальнейшее прогрессирование плеврита с продолжением накопления жидкости и нарастанием одышки.

В ходе проведения исследования были отмечены следующие побочные эффекты данного внутривнутриплеврального лечения:

- болевой синдром в грудной клетке — у 11 (47,8%) пациентов;
- лихорадка от 38 до 39°C в течение 2—5 дней после введения ТФ — у 5 (21,7%) пациентов;
- окрашивание мочи в синий цвет различной интенсивности в течение от 1 до 3 нед после введения ТФ было отмечено у всех 23 (100%) больных.

Других побочных реакций, в том числе окрашивания кожи и видимых слизистых, непосредственно после введения исследуемых препаратов в плевральную полость и в течение всего периода наблюдения не выявлено.

Изменений со стороны ЭКГ, гематологических показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови) не отмечали.

Применение бинарной каталитической системы "ТФ+АК" может рассматриваться как один из эффективных и безопасных способов плевротомии у больных с химиорезистентным опухолевым плевритом.

Результаты внутривнутриплевральной ИЛ-2/ЛАК и ИЛ-2-иммунотерапии у больных с резистентным к системной терапии опухолевым плевритом

Имунофенотип полученных из мононуклеарных лейкоцитов здоровых доноров аллогенных ЛАК-клеток характеризуется высоким уровнем экспрессии активационных антигенов лимфоцитов CD25, CD38 и HLA-DR, а также молекул адгезии CD57, CD58. ЛАК-клетки также обладают высокой цитотоксической активностью в отношении аутологических опухолевых клеток злокачественного плеврального экссудата.

Через 1 мес после окончания иммунотерапии у 17 (56,7%) пациентов при обследовании была достигнута полная регрессия экссудации, частичная регрессия была отмечена у 10 (33,3%) пациентов и у 2 (6,6%) пациентов эффекта от данного лечения не наблюдалось. Общая эффективность внутривнутриплевральной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии составила 93,3%. Рецидив опухолевого плеврита возник у 4 (13,3%) больных в различные сроки после окончания лечения. Медиана времени до наступления рецидива ОП составила 9 мес.

Таблица 1

Сравнительная эффективность двух видов внутриплевральной иммунотерапии у больных с опухолевым плевритом, резистентным к системной терапии

Клинический эффект	ИЛ-2/ЛАК (n = 30)	ИЛ-2 (n = 35)
Полная регрессия	17 (56,7)	13 (37,2)
Частичная регрессия	10 (33,3)	15 (42,8)
Без эффекта	2 (6,6)	7 (20,0)
Общая эффективность	28 (93,3)	27 (80,0)
Рецидив плеврита	4 (13,3)	8 (23)
Медиана времени до появления рецидива плеврита, мес	9	7

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

После проведения внутриплевральной ИЛ-2-иммунотерапии у 13 (37,2%) пациентов была достигнута полная регрессия плеврита; частичная регрессия была отмечена у 15 (42,8%) пациентов и у 7 (20,0%) пациентов эффекта от данного лечения не наблюдалось. Общая эффективность внутриплевральной ИЛ-2-иммунотерапии, оцененная через 1 мес после ее окончания, составила 80%. Рецидив опухолевого плеврита возник у 8 (23%) больных в различные сроки после окончания лечения. Медиана времени до наступления рецидива ОП составила 7 мес (табл. 1).

В плевральном выпоте до лечения у всех 65 больных, включенных в исследование, выявлялись опухолевые клетки и единичные лимфоциты 1—5 в поле зрения. В середине лечения в большинстве случаев опухолевые клетки либо отсутствовали, либо находились в стадии дегенерации, окруженные активированными лимфоцитами, что приводило к их дальнейшему лизису и только у 9 (13,8%) пациентов опухолевые клетки не повреждались эффекторами иммунитета. В конце курса у 85% больных в экссудате опухолевые клетки не определялись.

Важно отметить, что в плевральном экссудате лимфоциты в процессе иммунотерапии разрушались только опухолевые клетки, не повреждая при этом здоровые.

На основании вышеперечисленного данный вид иммунотерапии можно отнести к разряду специфического противоопухолевого лечения.

Оба варианта внутриплевральной иммунотерапии у больных с опухолевыми плевритами, вызывали главным образом гриппоподобный синдром, основным проявлением которого была гипертермия (83,3%) и общая слабость (70%) (табл. 2).

Как правило, реакция гипертермии у больных проявлялась в начале иммунотерапии. Повышение температуры тела наступало обычно через 3—4 ч после внутриплеврального введения биопрепаратов и наблюдалось в течение 6—8 ч с последующим снижением температуры до нормальных значений и не всегда требовало приема антипиретиков. В отдельных случаях, когда температура тела превышала 39°C, после наблюдения в течение 6 ч и при отсутствии тенденции к ее снижению больные получали перорально 0,5—1,0 г парацетамола. Когда не возникало эффекта от применения пероральных антипиретиков, выраженная гипертермия эффективно купировалась внутримышечным введением кетонала 2,0 мл внутримышечно.

У пациентов, получавших внутриплевральную иммунотерапию, не отмечалось явлений тошноты или рвоты, а также иных диспепсических расстройств.

Таблица 2

Побочные эффекты у больных с опухолевым плевритом при проведении внутриплевральной иммунотерапии

Побочный эффект	ИЛ-2/ЛАК (n = 30)	ИЛ-2 (n = 35)
Гипертермия:	25 (83,3)	27 (77,1)
субфебрильная (37,5—38°C)	15 (50,0)	14 (40,0)
фебрильная:	10 (33,3)	13 (37,1)
а) умеренная (38,1—39°C)	7 (23,3)	9 (25,7)
б) выраженная (выше 39°C)	3 (10,0)	4 (11,4)
Озноб	10 (33,3)	11 (31,4)
Общая слабость	21 (70,0)	23 (65,7)
Гипотензия	5 (16,7)	4 (11,4)
Тошнота	1 (3,3)	1 (2,8)

Изменения показателей периферической крови, функции почек и печени при данном виде лечения не отмечалось. Аллергические реакции и какие-либо иные виды непереносимости иммунотерапии, требующие отмены лечения или снижения доз ИЛ-2, не были зарегистрированы.

Заключение

На основании полученных в исследовании данных внутриплевральные склеро- и иммунотерапия могут эффективно применяться при опухолевых плевритах у больных с первично химиорезистентным раком, при прогрессировании опухоли после 2—3 линий системной лекарственной терапии и у ослабленных пациентов, которым на первом этапе противоопухолевого лечения не показана системная терапия. При сравнении двух методов внутриплевральной иммунотерапии значимой разницы по клиническому эффекту и переносимости между ними установлено не было.

Внутриплевральную склеротерапию с использованием бинарной каталитической системы "ТФ+АК" в России можно будет применять только после начала промышленного выпуска ТФ.

Внутриплевральная ИЛ-2-иммунотерапия является высокоэффективным, безопасным и доступным методом лечения в отечественной онкологической практике и может применяться амбулаторно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б. Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение). Русский медицинский журнал. 1999; 7(10): 458—61.
2. Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.Б. (ред.). Опухолевые серозиты. М.: Практическая медицина; 2011.
3. Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В., Шубина И.Ж. и др. Внутриплевральная иммунотерапия интерлейкином-2 у больных с метастатическим плевритом. Российский онкологический журнал. 2010; 4: 20—4.
4. Филоненко Д.В., Бычков М.Б., Горбунова В.А., Трещалина Е.М. Результаты I фазы клинического исследования бинарной каталитической системы "герафтал + аскорбиновая кислота" у больных с опухолевыми плевритами. Российский биотерапевтический журнал. 2011; 4: 71—4.
5. Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В., Михайлова И.Н., Шубина И.Ж., Грицай А.Н., Синельников И.Е.,

- Родионова Л.М.* Внутривлепуральная иммунотерапия метастатических плевритов у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009; 3—4: 34—8.
6. *Герасимова Г.К., Жукова О.С., Иванова Т.П.* Исследование цитотоксического потенциала каталитической системы, основанной на окислении аскорбиновой кислоты комплексами фталоцианинов с переходными металлами. Вестник Онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. 2000; 4: 3—8.
 7. *Михайлова Л.М., Коняева О.И.* и др. Доклиническая токсикология терафтала-дио и бинарной каталитической системы "Терафтал + аскорбиновая кислота". Вопросы онкологии. 2001; 47(6): 695—700.
 8. *Киселевский М.В.* Адоптивная иммунотерапия при злокачественных опухолях. Вестник РАМН. 2003; 1: 40—4.
 9. *Balassoulis G., Sichletidis L., Spyrtos D., Chloros D., Zarogoulidis K., Kontakiotis T.* et al. Efficacy and safety of erythromycin as sclerosing agent in patients with recurrent malignant pleural effusion. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008; 3: 384—9.
 10. *Bayly T.C., Kisher D.L., Sybert A.* et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. *Cancer (Philad.)*. 1978; 41: 188—92.
 11. *Blymenberg A.G., Kiselevski M.V., Gorbunova V.A., Volkov S.V., Kadagidze Z.G.* Immunotherapy IL-2/LAK for the treatment of platinum and taxman-resistant advanced. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2002; 12(5): 70.
 12. *Chen H., Brahmer J.* Management of malignant pleural effusion. *Curr. Oncol. Rep.* 2008; 10: 287—93.
 13. *Kefford R.F., Woods R.L., Fox R.* et al. Intracavitary adriamycin, nitrogen mustard and tetracycline in the control of malignant effusions. *Med. J. Austral.* 1980; : 447—9.
 14. *Leff A., Hopewell P., Costello J.* Pleural effusion from malignancy. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 532—7.
 15. *Hausher F.H., Yarbo J.W.* Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Cancer Metastas. Rev.* 1987; 6: 24—30.
 16. *Cold H.G., Davoudi M.* The ideal pleurodesis agent: still searching after all these years. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 12—3.
 17. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J.* et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 622—32.
 18. *Liu X., Li D., Zhang C., Ba D.* et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogenic LAK cells combined with rIL-2. *Med. Sci. J.* 1993; 8: 186—9.
 3. *Titov K.S., Demidov L.V., Kiselevskiy M.V.* et al. Intrapleural immunotherapy with interleukin-2 in patients with malignant pleural effusions. *Rossiyskiy onkologiceskiy gurnal.* 2010; 4: 20—4 (in Russian).
 4. *Filonenko D.V., Bychkov M.B., Gorbunova V.A., Trechalina E.M.* The results of the phase I clinical study of a binary catalytic systems "teraftal + ascorbic acid" in patients with malignant pleural effusions. *Rossiyskiy bioterapevticeskiy gurnal.* 2011; 4: 71—4 (in Russian).
 5. *Titov K.S., Demidov L.V. Kiselevskiy M.V., Mihailova I. N.* et al. Intrapleural immunotherapy malignant pleural effusions in patients with breast cancer. *Opuholi genscoi reproduktivnoi sistemi.* 2009; 3-4: 34—8 (in Russian.)
 6. *Gerasimova G.K., Gukova O.S. Ivanova T.P.* Study of cytotoxic potential of the catalytic system, based on the oxidation of ascorbic acid complexes of phthalocyanines with transition metals. *Vestnik Rossiyskogo Onkologiceskogo Naucnogo Centra im. N.N. Blohina RAMN.* 2000; 4: 3—8 (in Russian).
 7. *Mihailova L.M. Konaeva O.I.* Preclinic toxicology терафтала-дио and binary catalytic systems "teraftal + ascorbic acid". 2001; 47: 6: 695—700 (in Russian).
 8. *Kiselevskiy M.V.* Adoptive immunotherapy in cancer. *Vestnik RAMN.* 2003; 1: 40—4 (in Russian).
 9. *Balassoulis G., Sichletidis L., Spyrtos D., Chloros D., Zarogoulidis K., Kontakiotis T., Bagalas V., Porpodis K., Manika K., Patakas D.* Efficacy and safety of erythromycin as sclerosing agent in patients with recurrent malignant pleural effusion. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008; 3: 384—9.
 10. *Bayly T.C., Kisher D.L., Sybert A.* et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. *Cancer* 1978; 41: 188—192.
 11. *Blymenberg A.G., Kiselevski M.V., Gorbunova V.A., Volkov S.V., Kadagidze Z.G.* Immunotherapy IL-2/LAK for the treatment of platinum and taxman-resistant advanced. *International journal of gynecological cancer.* 2002; 5: 70.
 12. *Chen H., Brahmer J.* Management of malignant pleural effusion. *Curr Oncol. Rep.* 2008; 10: 287—93.
 13. *Kefford R.F., Woods R.L., Fox R,* et al. Intracavitary adriamycin, nitrogen mustard and tetracycline in the control of malignant effusions. *Med. J. Austral.* 1980; 3: 447—9.
 14. *Leff A., Hopewell P., Costello J.* Pleural effusion from malignancy. *Ann. Int. Med.* 1978; 88: 532—7.
 15. *Hausher F.H., Yarbo J.W.* Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Cancer Met Rev* 1987; 6: 24—30.
 16. *Cold H.G., Davoudi M.* The ideal pleurodesis agent: still searching after all these years. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 12—3.
 17. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J.* et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 622—32.
 18. *Liu X., Li D., Zhang C., Ba D.* et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogenic LAK cells combined with rIL-2. *Med. Sci. J.* 1993; 8: 186—9.

REFERENCES

Поступила 10.04.13