

2. Karmazovskiy G.G., Korostelev A.N., Dubova E.A., Tumanova U.N. Paragangliom of heart. *Surgery* 2011; 1: 61—4.
3. Sedykh S.A., Teplyakov V.V., Epifanov S.V. et al. Diagnostics and treatment malignant paragangliomas inguinal regions. *Sibirskiy onkologicheskii zurnal*. 2009; 36 (6): 78—82. (in Russian)
4. Cha R., Rainear K., Paczolt E., Mahapatro D. Cardiac paraganglioma in New Jersey. *N. J. Med.* 1997; 94(7): 35—7.
5. Shapiro B., Gonzales E., Weissman A. et al. Malignant paraganglioma of the prostate: case report, depiction by metaiodobenzylguanidine scintigraphy and review of the literature. *J. Nucl. Med.* 1997; 41(1): 36—41.
6. Shono T., Sakai H., Minami Y. et al. Paraganglioma of urinary bladder: a case report and review of the Japanese literature. *Urol. Int.* 1999; 62 (2): 102—5.
7. Stanulla H. Intrathoracal nonchromaffin paragangliomas (chemodectomas) (author's transl). *Zbl. Allg. Pathol.* 1982; 126 (1—2): 151—6.
8. Baysal B.E., Farr J.E., Rubinstein W.S. et al. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; Jan 60(1): 121—32.
9. Brown M.L., Zayas G.E., Abel M.D. et al. Mediastinal paragangliomas: The Mayo clinic experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 946—51.
10. Hoffmann J., Krober S.M., Hahn U. et al. Polytopic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy. *Cancer*. 1997; 79(2): 398—402.
11. Rao A.B., Koeller K.K., Adair C.F. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1999; 19: 1605—32.
12. Perel Y., Schlumberger M., Marguerite G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. *Pediatr Hematol. Oncol.* 1997; 14(5): 413—22.
13. Dedkov I.P., Zakharychev V.D. *Primary new growths of a Mediastinum. [Pervichnye novoobrazovaniya sredosteniya]*. Kiev. Zdorov'ya, 1982. (in Russian)
14. Mancini L., Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up. *Pathologica*. 1997; 98 (2): 184—8.
15. Tomita H., Yamashita H., Tamaki N. Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report. *No Shinkei Geka*. 1996; 24(11): 1045—8.
16. Kimura S., Iwai M., Fukuda T. et al. Combination chemotherapy for malignant paragangliom. *Intern. Med.* 1997; 36 (1): 35—9.
17. Liu Q., Djuricin G., Staren E.D., et al. Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery*. 1996; 120(6): 938—42.
18. Ilias I., Pecack K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J. Clin Endocrinol.* 2004; 89 (2): 479—91.
19. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J.C. et al. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *J. Nucl. Med.* 1996; 40(4): 365—71.
20. Wald O., Shapira O.M., Murar A., Ishar U. Paraganglioma of the mediastinum: challenges in diagnosis and surgical management. *J. Cardiovasc. Surg.* 2010; 5: 19—23.
21. Rana RS, Dey P, Das A. Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas. *Cytopathology*. 1997; 8(2): 108—13.
22. Andrade C.F., Camargo S.M., Zachet M. et al. Nonfunctioning paraganglioma of the aortopulmonary window. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (6): 1950—1.
23. Williams K.S., Temeck B.K., Pass H.I. Intrapericardial pheochromocytoma complicated by massive intraoperativ hemorrhage. *Southern Med. J.* 1994; 87 (11): 1164—7.
24. Argiris A., Mellot A., Spies S. PET scan assessment of chemotherapy response in metastatic paraganglioma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26 (6): 563—6.
25. Huang H., Abraham J., Hung E. et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine/ recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008; 113 (8): 2020—8.

Поступила 01.03.14

Received 01.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.33-006.04-033:611.95]-085.37-036.8

Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж., Киселевский М.В.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ВНУТРИБРЮШИННОЙ КЛЕТОЧНОЙ И ИЛ-2-ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМИ АСЦИТНЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЖЕЛУДКА

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

Наиболее часто течение рака желудка сопровождается канцероматоз брюшины с опухолевым (метастатическим) асцитом (до 25%), что является жизнеугрожающими осложнениями опухолевого процесса, нередко рецидивируя после системной лекарственной терапии, которая не всегда вызывает длительные ремиссии, а также сопровождается выраженными побочными эффектами. Внутривнутрибрюшинная иммунотерапия метастатических асцитов интерлейкином-2 (ИЛ-2) в комбинации с аллогенными (донорскими) лимфокинактивированными киллерами и ИЛ-2 в монорежиме характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью у больных раком желудка. Объективный эффект данного лечения составил 50,0 и 42, % соответственно. Предложенный вид иммунотерапии может рассматриваться как один из этапов комбинированного лекарственного лечения больных, имеет хорошую переносимость и улучшает качество их жизни.

Ключевые слова: рак желудка; канцероматоз брюшины; опухолевые асциты; интерлейкин-2; лимфокинактивированные киллеры; внутривнутрибрюшинная иммунотерапия.

COMPARISON OF EFFICACY AND TOLERANCE OF THE INTRAPERITONEAL CELL-BASED AND IL-2 IMMUNOTHERAPY OF PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-RESISTANT GASTRIC CANCER AND MALIGNANT ASCITES

Titov K.S., Demidov L.V., Shubina I.Zh., Kiselevsky M.V.

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

Most often gastric cancer is accompanied with abdominal carcinomatous tumor (metastases) ascites (25 %), which is a life-threatening complications of tumor process, often recurring after systemic drug therapy which not always leads to a longer remission, but is also accompanied by severe side effects. Intraperitoneal immunotherapy of metastatic ascites interleukin-2 (IL-2) in combination with allogeneic (donor) lymphokine — activated killer (LAK) and IL-2 monotherapy is highly effective and well tolerated in patients with gastric cancer. Objective effect of the treatment was 50.0 % and 42.8 %, respectively. Proposed form of immunotherapy can be considered as one of the stages combined drug treatment, has good tolerance and improves their quality of life.

Key words: *gastric cancer; peritoneal carcinomatosis; ascites tumor; interleukin-2; LAK cells; intraperitoneal immunotherapy.*

Канцероматоз брюшины с опухолевым асцитом (ОА) наиболее часто осложняет течение рака желудка (РЖ). ОА при диссеминированном РЖ встречается от 8 до 25% (у больных имеющих диссеминацию по брюшине частота появления асцитической жидкости может достигать 70%, а клинически значимого асцита 30—40%). [1—5]. Основными причинами появления асцита у больных раком желудка служит нарушение проницаемости брюшины при ее метастатическом поражении, а также гипопротеинемия [6—8].

Лечение больных РЖ с канцероматозом брюшины и ОА (кроме дренирования брюшной полости и эвакуации экссудата) мало чем отличается от лечения других проявлений диссеминации.

ОА и канцероматоз брюшины являются основными проявлениями диссеминации РЖ, при котором современная системная полихимиотерапия на сегодняшний день по прежнему остается малоэффективной. Трагедия состоит в том, что ремиссии, обусловленные системной химиотерапией, длятся всего 3—4 мес, а полные эффекты регистрируются крайне редко [1—4, 9—12]. В настоящее время схема таксотер +цисплатин +5-фторурацил признана стандартом терапии диссеминированного РЖ, в том числе и с наличием ОА, однако данный режим достаточно токсичен и медиана выживаемости больных составляет всего лишь 10 мес [1, 2, 10].

Набор препаратов, применяемых для лечения диссеминированного РЖ, невелик, включает в себя производные фторпиримидинов, препараты платины, таксаны, этопозид, доксорубин, митомицин С, иринотекан. При гиперэкспрессии HER-2 (15—20%) в опухоли у данных больных эффективно применяется таргетный препарат Трастузумаб [1—3, 10—12].

Одним из наиболее распространенных вариантов симптоматической помощи при ОА у больных РЖ является лапароцентез с эвакуацией асцитической жидкости, что приводит к временному снижению выраженности клинических симптомов, таких как боли в животе и одышка. В большинстве случаев после удаления асцита возникает быстрое по-

вторное накопление жидкости, требующее частых лапароцентезов, после которых нередко возникают осложнения (внутрибрюшные кровотечения, инфекции и др.). При напряженном ОА происходит компрессия внутренних органов как брюшной, так и грудной полости и, к сожалению, при частых лапароцентезах без эффективного противоопухолевого лечения быстро наступает обезвоживание организма, нарушение белково-электролитного равновесия и как следствие этого декомпенсация и смерть больного [2, 3, 8].

Внутрибрюшинная химиотерапия для купирования ОА при РЖ (в основном с применением производных платины) у данных больных практически мало выполняется в связи с ее низкой эффективностью (только в 7—10% случаев она позволяет усилить эффект системного воздействия цитостатиков) [2, 3].

Наиболее хорошо в мире изучена эффективность внутрибрюшинной иммунотерапии у больных с ОА при химиорезистентном диссеминированном раке яичника. Установлено, что наибольшей эффективностью обладают цитокины: интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон-γ (ИНФ-γ) [3, 5, 13].

В частности, проведенные клинические исследования Е. Pujade-Laugaine и соавт. [14] в 1996 г. показали, что внутрибрюшинное введение ИНФ-γ при ОА приводило к полному ответу у 23% больных РЯ. Полное исчезновение асцита было отмечено в 60% случаев при внутрибрюшинном использовании рекомбинантного ИЛ-2 и лимфокинактивированных киллеров (ЛАК-клеток) у больных прогрессирующим химиорезистентным раком яичника [3]. В наиболее крупных исследованиях суммарная эффективность другого вида внутрисполостной биотерапии — внутриплевральной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии при метастатических плевритах у больных с различными злокачественными опухолями составила 94,5% [15, 16].

Данные о высокой эффективности и хорошей переносимости внутрисполостной биотерапии свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения этого перспективного и безопасного метода лечения ОА также и у больных раком желудка.

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности и переносимости внутрибрюшинной клеточной и ИЛ-2-иммунотерапии у больных с химиорезистентными асцитными формами РЖ с использованием рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин, ООО «Биотех», РФ) и аллогенных ЛАК-клеток.

Для корреспонденции: *Титов Константин Сергеевич* — канд. мед. наук, хирург-онколог отделения биотерапии опухолей НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: ks-titov@mail.ru.

Материал и методы

На основании утвержденного на ученом совете НИИ Клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2003 г. научного протокола «Изучение эффективности и переносимости методов адоптивной иммунотерапии у больных с экссудативными формами рака» в исследование были включены 26 больных РЖ с наличием канцероматоза брюшины и метастатического асцита в возрасте от 37 до 75 лет с прогрессированием после 1—2-й линии полихимиотерапии. К началу внутрибрюшинной иммунотерапии помимо канцероматоза брюшины и асцита у 12 (33,3%) пациентов имелись также метастазы в печень. Пациенты с наличием локализации метастазов вне брюшной полости в исследование не включались. Все гистологические варианты рака желудка были представлены аденокарциномами различной степени дифференцировки. Состояние всех больных до начала иммунотерапии было различным: ECOG-0 у 5 (19,2%) пациентов, ECOG-1 у 13 (50%) и ECOG-2 у 8 (30,7%), более тяжелые пациенты в данное исследование не включались. До начала внутрибрюшинной иммунотерапии 17 (65,4%) пациентов получали поэтапное лечение (радикальная операция и в дальнейшем при прогрессировании опухолевого процесса проведение не менее одной линии ПХТ) и 9 (34,6%) неоперабельных пациентов с первично-диссеминированным РЖ получали 2 линии полихимиотерапии с применением таксанов, фторпиримидинов и препаратов платины (наиболее часто использовались современные режимы химиотерапии по схеме TCF, CF и XELOX). HER-2-статус опухоли у данных больных не определялся. Ранее всем 26 больным, включенным в исследование, внутрибрюшинная химиотерапия не проводилась.

В зависимости от вида проводимой внутрибрюшинной иммунотерапии все пациенты с опухолевыми асцитами при прогрессирующем РЖ были разделены на 2 группы.

1-я группа — 12 пациентов, получивших внутрибрюшинную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию, у которых отмечено прогрессирование в виде увеличения канцероматоза брюшины и асцита после не менее чем одной линии системной химиотерапии.

2 группа — 14 пациентов, получивших внутрибрюшинную ИЛ-2-иммунотерапию, у которых также отмечено прогрессирование в виде увеличения канцероматоза брюшины и асцита после не менее чем одной линии системной химиотерапии.

Для проведения внутрибрюшинной иммунотерапии брюшная полость под контролем УЗИ дренировалась под местной анестезией в основном на 21-й день. Для дренирования брюшной полости использовали набор Плеврокан (В. Braun, Германия). Перед введением биопрепарата брюшная полость максимально осушалась, как правило, в течение 1—2 дней. На цитологическое исследование экссудат отправляли до проведения внутрибрюшинной иммунотерапии, в середине курса и по ее окончании, в день удаления катетера. Во всех случаях у больных удалялся серозный или серозно-геморрагический экссудат. У всех больных до начала биотерапии опухолевый асцит был цитологически верифицирован.

Для получения аллогенных ЛАК-клеток использовалась периферическая кровь здоровых доноров,

Таблица 1

Сравнительная клиническая эффективность внутрибрюшинной ИЛ-2/ЛАК- и ИЛ-2-иммунотерапии у больных с прогрессирующим РЖ после химиотерапии с наличием опухолевого асцита

| Клиническая эффективность | Внутрибрюшинная ИЛ-2/ЛАК-терапия (n = 12) | Внутрибрюшинная ИЛ-2-терапия (n = 14) |
|-------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Полный эффект | 2 (16,7) | 1 (7,1) |
| Частичный эффект | 4 (33,3) | 5 (35,7) |
| Объективный ответ | 6 (50,0) | 6 (42,8) |
| Без эффекта | 6 (50,0) | 8 (57,2) |
| Рецидив асцита | 3 (25,0) | 4 (28,5) |
| Время продолжительности ответа, мес | 3,1 | 2,5 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках — процент.

полученная при ее сепарации в отделении переливания крови ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, далее в лаборатории клеточного иммунитета данного учреждения путем центрифугирования (1000 об/мин, 20 мин) она разделялась на клеточную и плазменную части. Из клеточной фракции выделяли мононуклеарные лейкоциты (МЛ), которые активировали в культуральной среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением рекомбинантного ИЛ-2 (ронколейкин, «Биотех», Россия) в концентрации 1000 МЕ/мл. Генерация из МЛ ЛАК проводилась в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C, в течение 48 ч. Затем полученные ЛАК дважды отмывались от среды и после проведения соответствующих тестов на цитотоксическую активность и иммунофенотипирования разводились в 50 мл физиологического раствора и в стерильных емкостях передавались в клинику для внутрибрюшинного введения пациенту.

Все больные получили по одному курсу внутрибрюшинной иммунотерапии. Каждый курс состоял из 15 внутрибрюшинных введений аллогенных ЛАК по 100—150 • 10⁶ клеток и (или) ИЛ-2 (ронколейкин) в дозе 1—2 • 10⁶ МЕ. Лечение проводилось в 1—5, 8—12, 15—19-й день. За полный ответ принимали полное отсутствие накопления экссудата в брюшной полости после окончания внутрибрюшинной иммунотерапии, а за частичный ответ — количество экссудата в брюшной полости с его уменьшением более чем на 50% от исходного до начала иммунотерапии. Оценка объективного ответа на лечение проводилась через 3—4 нед после окончания иммунотерапии с помощью цитологических и лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование и (или) компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза), а также далее каждые 2—3 мес или раньше по показаниям.

Для статистического анализа данных, полученных в ходе исследования, использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics версия 19 и Medcalc bdbv 11.6.0.0.

Результаты и обсуждение

Накопление экссудата в первые 2 сут до начала лечения во всех группах составляло от 500 до 2000 мл/сут. У пациентов 1-й группы полный эффект был

Таблица 2

Сравнительная характеристика побочных эффектов двух видов внутрибрюшинной иммунотерапии у больных РЖ с наличием опухолевого асцита

| Побочный эффект | Внутрибрюшинная ИЛ-2/ЛАК (n = 12) | Внутрибрюшинная ИЛ-2-терапия (n = 14) |
|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Гипертермия | 11 (91,6) | 12 (85,7) |
| Субфебрильная температура | 5 (41,6) | 6 (42,8) |
| Фебрильная температура: | 6 (50,0) | 6 (42,8) |
| умеренная (38,1—39°C) | 4 (33,3) | 4 (28,5) |
| выраженная (выше 39°C) | 2 (16,6) | 2 (14,2) |
| Общая слабость | 10 (83,2) | 11 (78,6) |
| Гипотензия | 4 (33,3) | 3 (21,4) |
| Озноб | 3 (25,0) | 4 (28,5) |
| Боли в животе | 2 (16,6) | 2 (14,2) |
| Тошнота | 4 (33,3) | 3 (21,4) |
| Гематологическая токсичность | 0 | 0 |
| Почечная токсичность | 0 | 0 |
| Нейротоксичность | 0 | 0 |

достигнут у 2 (16,7%); частичный эффект с остаточным экссудатом не вызывающим жалоб — у 4 (33,3%) и у 6 (50%) эффекта от данного лечения не было. Повторное накопление асцита возникло у 3 (25%) больных в сроки от 2 до 4 мес после лечения. Объективный ответ на внутрибрюшинную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию был отмечен у 6 больных и составил 50,0%. Время продолжительности ответа на внутрибрюшинную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 3,1 мес. Во 2-й группе 14 больных с химиорезистентными формами РЖ, течение заболевания у которых также осложнилось асцитом, получали внутрибрюшинную ИЛ-2-иммунотерапию отечественным препаратом ронколейкином. Полный эффект был достигнут у 1 (7,1%) пациента; частичный эффект с остаточным экссудатом, не вызывающим жалоб у больных, — у 5 (35,7%) пациентов и у 8 (57,2%) пациентов эффекта от данного лечения не было. Объективный ответ на внутрибрюшинную ИЛ-2-иммунотерапию отмечен у 6 пациентов и составил 42,8%. Время продолжительности ответа составило 2,5 мес. Повторное накопление асцита возникло у 4 больных в сроки от 2 до 4 мес после лечения (табл. 1). Следует отметить, что выраженный эффект на фоне внутрибрюшинной иммунотерапии наступал только в тех случаях, когда в асцитической жидкости отмечалось значительное количество активированных лимфоцитов по типу иммунобластов и наличие у них митозов.

Исследование показало эффективность предложенного метода внутрибрюшинной иммунотерапии при опухолевых асцитах у больных с диссеми-

нированным раком органов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, клинические данные получили цитологическое подтверждение: в конце иммунотерапии в асцитической жидкости не определялись опухолевые клетки, проходя стадию дегенерации (вакуолизация цитоплазмы и ядер) на фоне увеличения в ней активированных лимфоцитов по типу иммунобластов.

Принципиальным положительным моментом является возможность проведения 2-й линии системной химиотерапии после эффективной внутрибрюшинной иммунотерапии с целью регрессии асцита.

Практически у всех пациентов внутрибрюшинная биотерапия сопровождалась повышением температуры тела, максимальные ее подъемы до 38,5—39°C и озноб в основном отмечались при ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии. Как правило, реакция гипертермии у больных появлялась уже после первого введения иммуностимуляторов. Повышение температуры наступало обычно через 3—4 ч после введения и наблюдалось в течение нескольких часов. Реакция купировалась приемом 0,5 г парацетамола. Гематологической, почечной и нейротоксичности у пациентов в группах с иммунотерапией отмечено не было (табл. 2). Тошнота и спастические боли в брюшной полости на фоне лечения иммуностимуляторами отмечены у 30% пациентов, которые хорошо купировались внутримышечными введениями но-шпы и церукала.

Важно также отметить, что 20 (76,9%) пациентов получали внутрибрюшинную иммунотерапию в амбулаторном режиме.

Заключение

На основании полученных в исследовании данных внутрибрюшинная иммунотерапия может эффективно применяться при опухолевых асцитах у больных раком желудка, при прогрессировании опухоли после 1—2-й линии системной химиотерапии или у ослабленных пациентов, которым на первом этапе противоопухолевого лечения не показана терапия цитостатиками. Внутрибрюшинная иммунотерапия практически не вызывает у больных побочных эффектов, за исключением явлений гриппоподобного синдрома, которые хорошо купируются нестероидными противовоспалительными средствами и расцениваются как проявление стимуляции противоопухолевого иммунитета.

При сравнении двух методов внутрибрюшинной иммунотерапии значимой разницы по клиническому эффекту и переносимости между ними установлено не было.

Таким образом, внутрибрюшинная ИЛ-2-иммунотерапия является эффективным, безопасным и наиболее доступным методом лечения в отечественной онкологической практике, также может применяться амбулаторно и позволяет улучшить качество жизни у больных с химиорезистентными асцитными формами рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базин И.С. *Лекарственная терапия рака желудка и рака толстой кишки*: Дисс. д-ра мед. наук. М.; 2009.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Рак желудка. В кн.: *Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей*. М.; 2010.

3. Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.В., ред. *Опухолевые серозиты*. М.: Практическая медицина; 2011.
4. Ajani J.A., Fodor M., Van Cutsem E. et al. Multinational randomized phase II trial of docetaxel and cisplatin with or without 5-fluorouracil in patients with advanced gastric GE function adenocarcinoma. In: *Proceedings ASCO*. 2000: abstr. 957.
5. Feedman R.S., Kudelka A.P., Kavanagh J.J. Clinical and biological effects of intraperitoneal injections of recombinant interferon- γ and recombinant interleukin-2 with or without tumor-infiltrating lymphocytes in patients with ovarian or peritoneal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 226—35.
6. Beecham J.B., Kucera P., Helmkamp B.F., Bonfiglio T.A. Peritoneal angiogenesis in patients with ascites. *Gynecol. Oncol.* 1983; 15: 142.
7. Fastaia J., Dumont AE. Pathogenesis of ascites in mice with peritoneal carcinomatosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1976; 56 (3): 547—50.
8. Garrison R.N., Vaclin L.D., Galloway R.H., Heuser L.S. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann. Surg.* 1986; 203: 644—65.
9. Hamaguchi T., Ohtsu A., Hyodo I. et al. A phase II study of bi-weekly irinotecan and mitomycin C combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced gastric cancer. The Japan Clinical Oncology Group Trial. In: *Proceedings ASCO*. 2004: abstr. 4071.
10. Moiseyenko V., Van Cutsem E., Tuljandin S. et al. Docetaxel-cisplatin-fluorouracil versus cisplatin-5 fluorouracil as first line therapy for gastric: the interim analysis results on efficacy and safety in a multicenter randomized phase III study. In: *Proceedings ASCO*. 2002: abstr. 187.
11. Sato A., Kurihara M., Koizumi W. et al. A phase II study of UFT plus cisplatin therapy in patients with advanced gastric cancer. In: *Proceedings ASCO*. 2000: abstr. 1087.
12. Shirao K., Muro K., Jamada Y. et al. A phase I/II study of irinotecan combined with mitomycin C in patients with advanced gastric cancer. In: *Proceedings of the 4th International conference biol. prev. treatment gastrointestinal malign. cologne*. 2000: abstr. 7.
13. Давыдов М.И., Летыгин В.П., Кузнецов В.В. Рак яичников. В кн.: *Опухоли женской репродуктивной системы*. М.: Радуга; 2007: 273—82.
14. Pujade-Lauraine E., Guastella J.P., Colombo N. et al. Intraperitoneal recombinant interferon- γ in ovarian cancer patients with residual disease at second-look laparotomy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 343—50.
15. Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В., Шубина И.Ж. и др. Внутривнутриплевральная иммунотерапия интерлейкином-2 у больных с метастатическим плевритом. *Российский онкологический журнал*. 2010; 4: 20—4.
16. 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.
- [Desyat' naibolee rasprostranennykh zlokachestvennykh opukholey.] Moscow; 2010. (in Russian)
3. Selchuk V.Yu., Bychkov M.B., Kiselevskiy M.V. Malignant effusions. [Opukholevye serozity.] Moscow; 2011. (in Russian)
4. Ajani J.A., Fodor M., Van Cutsem E. et al. Multinational randomized phase II trial of docetaxel and cisplatin with or without 5-fluorouracil in patients with advanced gastric GE function adenocarcinoma. In: *Proceedings ASCO*. 2000: abstr. 957.
5. Feedman R.S., Kudelka A.P., Kavanagh J.J. Clinical and biological effects of intraperitoneal injections of recombinant interferon- γ and recombinant interleukin-2 with or without tumor-infiltrating lymphocytes in patients with ovarian or peritoneal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 226—35.
6. Beecham J.B., Kucera P., Helmkamp B.F., Bonfiglio T.A. Peritoneal angiogenesis in patients with ascites. *Gynecol. Oncol.* 1983; 15: 142.
7. Fastaia J., Dumont AE. Pathogenesis of ascites in mice with peritoneal carcinomatosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1976; 56 (3): 547—50.
8. Garrison R.N., Vaclin L.D., Galloway R.H., Heuser L.S. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann. Surg.* 1986; 203: 644—65.
9. Hamaguchi T., Ohtsu A., Hyodo I. et al. A phase II study of bi-weekly irinotecan and mitomycin C combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced gastric cancer. The Japan Clinical Oncology Group Trial. In: *Proceedings ASCO*. 2004: abstr. 4071.
10. Moiseyenko V., Van Cutsem E., Tuljandin S. et al. Docetaxel-cisplatin-fluorouracil versus cisplatin-5 fluorouracil as first line therapy for gastric: the interim analysis results on efficacy and safety in a multicenter randomized phase III study. In: *Proceedings ASCO*. 2002: abstr. 187.
11. Sato A., Kurihara M., Koizumi W. et al. A phase II study of UFT plus cisplatin therapy in patients with advanced gastric cancer. In: *Proceedings ASCO*. 2000: abstr. 1087.
12. Shirao K., Muro K., Jamada Y. et al. A phase I/II study of irinotecan combined with mitomycin C in patients with advanced gastric cancer. In: *Proceedings of the 4th International conference biol. prev. treatment gastrointestinal malign. cologne*. 2000: abstr. 7.
13. Davydov M.I., Letyagin V.P., Kuznetsov V.V. Ovarian cancer. In: *Tumors of female reproductive system. [Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy.]* Moscow: Raduga; 2007: 273—82. (in Russian)
14. Pujade-Lauraine E., Guastella J.P., Colombo N. et al. Intraperitoneal recombinant interferon- γ in ovarian cancer patients with residual disease at second-look laparotomy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 343—50.
15. Titov K.S., Demidov L.V., Kiselevskiy M.V., Shubina I.Zh. Intrapleural immunotherapy with interleukin-2 in patients with malignant pleural effusions. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2010; 4: 20—4 (in Russian).
16. 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

1. Bazin I.S. *Medical therapy gastric cancer u colorectal cancer*: Diss. Moscow; 2009. (in Russian)
2. Garin A.M., Bazin I.S. Gastric cancer. In: *10 malignant tumors*.

Поступила 21.02.14
Received 21.02.14