

Материал поступил в редакцию: 24-11-2014

Материал принят к печати: 10-12-2014

УДК: 616-006; 615.849; 577.2:616-006

## Breast cancer: Modern approaches of diagnostics and treatments

ISMAILOVA G.<sup>1</sup>, YERMEKBAYEVA B.<sup>2</sup>, ZHUSSUPOVA B.<sup>3</sup>, ISKAKOVA A.<sup>3</sup>, ESMAGAMBETOV ZH.<sup>4</sup>, SHAIMARDANOVA G.<sup>1</sup>, KUMISBEKOVA R.<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> National Scientific Medical Research Center, Astana,

<sup>2</sup> Kazakhstan Nazarbayev University, PI "Centre for Life Sciences", Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup> National Scientific Center Oncology and Transplantology, Astana, Kazakhstan

<sup>4</sup> Oncology clinic, Astana, Kazakhstan

Breast Cancer one of the most widespread cancer form in the world, and from the scientific point of view one of the most studied cancer types. The success of breast cancer treatment depends on staging of the disease, family history, and also HER2 characteristics. The analysis of qualitative characteristics of breast cancer diagnostics, staging and treatment will allow reduce recurrence risk of breast cancer using required standard treatment.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, breast conservation surgery, radiotherapy, cancer hyperthermia, high-quality indicators, HER2 status

**J Clin Med Kaz 2014; 4(34): 10-19**

**Автор для корреспонденции:** Исмаилова Гульзия Нуртазаевна, руководитель отдела менеджмента научных исследований ННМЦ, Астана, пр. Абылай-хана, 42., +7 701 822 81 88, dr.ismailova@mail.ru

### СҮТ БЕЗІНІҢ ОНЫРЫ: ЗАМАНАУИ ӘДІСТЕРМЕН ЗЕРТЕУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ

Исмаилова Г.<sup>1</sup>, Ермакбаева Б.<sup>2</sup>, Жүсіпова Б.<sup>3</sup>, Ысқақова А.<sup>3</sup>, Есмағамбетов Ж.<sup>4</sup>, Шаймарданова Г.<sup>1</sup>, Кумисбекова Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ұлттық ғылыми медициналық орталық, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> Назарбаев Университеті АҚ, «Өмір туралы ғылымдар» орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> Ұлттық ғылыми онкология және трансплантология орталық, Астана, Қазақстан

<sup>4</sup> Онкология диспансері, Астана, Қазақстан

Сүттің безінің обыры әлемде ең көп таралған обыр ауруының түрі. Сүт безі обыры емінің сәтті аяқталу нәтижесі ауруды ерте анықтауға, отбасылық анамнез бен HER2 статусына байланысты.

Сүт безі обырының диагностикасының, оны кезеңдерге бөлу мен емдеудің сапалық мінездемесін зерттей отырып, қажетті ем стандарты арқылы рак рецидиві болу жиілігін төмендетуге қол жеткізуге болады.

**Маңызды сөздер:** сүт безінің обыры, химиотерапия, мүшені сақтауға мүмкіндік беретін хирургия, радиотерапия, обырды гипертермиямен емдеу, обырдың нарықты индикаторлары, HER2 статусы.

### РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Исмаилова Г.Н.<sup>1</sup>, Ермакбаева Б.А.<sup>2</sup>, Жусупова Б.Т.<sup>3</sup>, Исакова А.М.<sup>3</sup>, Есмағамбетов Ж.А.<sup>4</sup>, Шаймарданова Г.М.<sup>1</sup>, Кумисбекова Р.К.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Назарбаев Университет, Центр «Наука о жизни», Астана, Казахстан

<sup>3</sup> Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, Астана, Казахстан

<sup>4</sup> Онкологический диспансер, Астана, Казахстан

Рак молочной железы одна из наиболее распространенных форма рака в мире, с научной точки зрения самая изученная форма рака. Успех лечения рака молочной железы во многом зависит от стадии болезни, семейного анамнеза, а также HER2 характеристики. Анализ качественных характеристик диагностики, стадирования и лечения рака молочной железы позволит рутинным способом подтвердить достижимость снижения риска рецидива рака надлежащим стандартом лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, орган сохраняющая хирургия, лучевая терапия, гипертермия рака, качественные индикаторы рака, HER2 статус.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным европейских ученых, около 90% вновь диагностированного рака, приходится на долю эпителиальных форм рака, среди них, одной из самых распространенных является рак молочной железы (РМЖ). В странах западной Европы приблизительно 25% рака молочной железы, выявляется у женщин в

возрасте до 50 лет. Рак груди у мужчин встречается реже и составляет всего 1% [5,8]. Маммографический скрининг, проводимый каждые два года в возрастной группе от 50 до 69 лет, снижает показатель смертности от рака – на 15%, но также увеличивает вероятность гипердиагностики на 30% [4,8].

По данным EUSOMA, за последние двадцать с лишним лет в США и в некоторых развитых странах Европы смертность от РМЖ снижается ежегодно на 1-2%, благодаря раннему скринингу и постоянному совершенствованию диагностики и лечения [9].

Смертность от рака молочной железы в Республике Казахстан, занимает первое место в общей онкологической структуре – 11,6% (2011 год). Онкологический скрининг, в рамках реализации «Программы развития

онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012 - 2016 годы», позволил существенно улучшить онкологическую ситуацию. Показатели заболеваемости РМЖ за 2012 год составили 23,5/1<sub>00000</sub> и смертности 8,4/1<sub>00000</sub>. В целом Национальная скрининговая программа охватывает следующие онкологические заболевания: РМЖ, рак предстательной железы, пищевода и желудка, печени и колоректальный рак, а также планируется внедрение протокола раннего рака легкого [1,2,3].

## ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

EUSOMA, при участии 24 ведущих экспертов Европы, опубликовала Меморандум «Качественные индикаторы оказания услуг больным раком молочной железы». Эксперты EUSOMA определили 17 главных характеристик, для оценки качества оказываемой помощи больным РМЖ: 7 для диагностики, 4 для местно локального хирургического лечения, 2 для системного лечения и 4 для стадирования рака. В таблице 1, представлен сокращенный вариант, разработанных экспер-

тами EUSOMA, суммарных качественных индикаторов диагностики и лечения РМЖ, которые рекомендуются всем маммологическим отделениям Европы, для контроля над качеством оказываемых услуг. Мониторинг качественных индикаторов позволит обосновать медико-экономические затраты на каждую услугу относительно клинического результата. Полную версию «Quality indicators in breast cancer care» EUSOMA можно найти в указанной литературной ссылке [9,27].

**Таблица №1.** Суммарные качественные индикаторы лечения РМЖ

№	Индикаторы	Уровень доказанности	Обязательные/рекомендуются
I	Диагностика		
1	Пропорция пациентов, которые подверглись полной клинической и радиологической диагностике (дооперационная маммография, УЗИ и клинический осмотр)	III	Обязательно
2	Пропорция пациентов, которые получили специфические диагностические процедуры (соотношение доброкачественных/злокачественных образований)	III	Обязательно
3	Пропорция пациентов, с инвазивным или in situ РМЖ, которым до операции был поставлен диагноз	III	Обязательно
4	Пропорция пациентов, с инвазивным раком и прогностически-предикторными параметрами (ППП) -гистологический тип, гистологическая степень зрелости, эстрогенные рецепторы (ЭР), прогестероновые рецепторы (ПР), HER2 статус; Пропорция пациентов, с инвазивным раком и с полным ППП- гистологический тип, гистологическая степень зрелости, ЭР, ПР, HER2 статус, патологическая стадия (Т и N), размер в мм (для инвазивного компонента), перитуморальная сосудистая инвазия и расстояние до самого близкого радиального края; Пропорция пациентов, с инвазивным раком и с ППП - доминантный гистологический рисунок, размер в мм, (лучшая патоморфологическая и радиологическая оценка, если 2-ая стадия), гистологическая степень зрелости и расстояние до самого близкого радиального края.	II	Обязательно
5	Пропорция пациентов, у которых время ожидания (между датой первого диагностического обследования в отделении маммологии и датой хирургического вмешательства или датой начало лечения) в пределах 6 недель.	IV	Рекомендуется
6	Пропорция пациентов, которым выполнили МРТ (по крайней мере, 5% раковых образований обследованных до операции)	IV	Рекомендуется
7	Пропорция пациентов, которые получили генетические рекомендации (пропорция обсужденных случаев рака)	IV	Рекомендуется
II	Хирургическое и местно-региональное лечение		
8	Пропорция пациентов, которые подверглись мультидисциплинарному обсуждению (пропорция обсужденных больных раком)	IV	Обязательно

	Соответствующий хирургический подход		
9	<p>Пропорции пациентов, с инвазивным раком, которым выполнена одна операция на первичной опухоли груди (за исключением реконструктивной) (III);</p> <p>с протоковой карциномой in situ, которым выполнена только одна операция (II);</p> <p>Пропорция пациентов, с инвазивным раком и клинически негативными подмышечными узлами (+US±FNA/CNB), которым выполнена пункция сторожевого лимфоузла (II);</p> <p>Пропорция пациентов, с инвазивным раком и подмышечным клиренсом, по крайней мере, 10 обследованных лимфоузлов (III).</p>	II-III	Обязательно
	Соответствующая пост-операционная радиотерапия		
10	<p>Пропорция пациентов, (инвазивный рак M0) которые получили постоперационную лучевую терапию (ЛТ) после хирургической резекции первичной опухоли и присвоенной подмышечной стадии/хирургии в рамках органосохраняющей хирургии;</p> <p>Пропорция пациентов, с вовлеченными подмышечными узлами (PpN2a), которые получили лучевую терапию в период постмастэктомии</p>	I	Обязательно
	Предотвращение сверхлечения		
11	<p>Пропорция пациентов, с инвазивным раком не более 3 см (общий размер, включая DCIS компонент) (I);</p> <p>Пропорция пациентов, с неинвазивным РМЖ размером не более 2 см (II);</p> <p>Пропорция пациентов, с DCIS, которые не подвергались подмышечному клиренсу (IV);</p> <p>Пропорция пациентов, с инвазивным раком с pN0, которые подверглись подмышечному клиренсу (II).</p>	I-IV	Обязательно
III	Системная терапия		
	Соответствующая гормонотерапия (ГТ)		
12	<p>Пропорция пациентов, с гормонально чувствительной инвазивной карциномой, которые получили гормональную терапию, от общего числа пациентов с этим диагнозом;</p> <p>Пропорция пациентов, с ЭР и ПР карциномой, которые не получили адъювантную гормонотерапию, от общего числа пациентов с таким же диагнозом</p>	I	Обязательно
	Соответствующая химиотерапия и другие методы лечения		
13	<p>Пропорции пациентов, с ЭР – (T &gt; 1 см или узел+) агрессивной карциномой, которые получили адъювантную химиотерапию (ХТ), от общего количества пациентов с таким же диагнозом (I);</p> <p>Пропорция пациентов, с N + или N-T&gt;1 см HER2+ РМЖ (IHC 3+ или in situ гибридации FISH +) инвазивной карциномой, которые получили ХТ и адъювантную терапию Трастузумабом, от общего количества пациентов с таким же диагнозом (I);</p> <p>Пропорция пациентов, с HER2 отрицательной инвазивной карциномой, которые не получили адъювантную терапию Трастузумабом, от общего количества пациентов с таким же диагнозом (II);</p> <p>Пропорция пациентов, с HER2+ инвазивной карциномой, которые получили адъювантную ХТ, от общего количества пациентов с таким же диагнозом, которые получили адъювантную терапию Трастузумабом (IV);</p> <p>Пропорция пациентов, с воспалительным РМЖ или с местно прогрессирующим неоперабельным ЭР РМЖ, которые получили неоадъювантную ХТ, от общего количества пациентов с таким же диагнозом (II).</p>	I-IV	Обязательно
IV	Стадирование рака, консультации, стандартное обследование и реабилитация		
	Соответствующая процедура стадирования		
14	<p>Пропорция пациентов, с РМЖ I стадии, которые не подверглись базовому тестированию (печени, рентген грудной клетки и обследованию костей);</p> <p>Пропорция пациентов с РМЖ III стадии, которые подверглись базовому тестированию (печени, рентген грудной клетки и обследованию костей)</p>	III	Обязательно

	Выполнение соответствующих услуг		
15	Пропорция бессимптомных пациентов, которые подверглись рутинному ежегодному маммографическому скринингу и клиническому осмотру каждые 6 месяцев от начала болезни и спустя 5 лет после операции	I	Обязательно
16	Избежать неуместно интенсивное обследование		
16	Пропорция бессимптомных пациентов, которые не подвергались более интенсивным протоколам диагностики, чем рутинный ежегодный маммографический скрининг и клинический осмотр каждые 6 месяцев от начала болезни и спустя 5 лет после операции	I	Рекомендуется
17	Наличие консультирующей медсестры		
17	Пропорция пациентов, своевременно обратившихся к медсестре по уходу, во время первичного лечения; Пропорция пациентов, с диагнозом РМЖ, которые должны иметь прямой доступ к медсестре по уходу, для получения необходимой информации и поддержки во время лечения по поводу клинических проявлений болезни и реабилитации после первоначального лечения.	IV	Рекомендуется

Усилия экспертов EUSOMA направлены на то, чтобы обычными рутинными измерениями и оценкой доступных индикаторов, достичь конечного результата, что позволит гарантировать качество оказываемых медицинских услуг надлежащими стандартами диагностики и лечения [9].

Ежегодный маммографический скрининг и магнитно-резонансная томография (МРТ) груди, рекомендуются женщинам, с «очень высоким риском» развития РМЖ: положительная BRCA-1 или BRCA-2 мутации, а также другие генные предрасположенности, повышающие риск развития РМЖ; не протестированное носительство генной мутации, у носителей, первой степени родства; синдром наследственного РМЖ, когда совокупный персональный пожизненный риск составляет более 25%. Маммографический и МРТ скрининг, с меньшей степенью доказанности рекомендуется, женщинам с высоким маркерным риском, по результатам биопсии (атипичная протоковая гиперплазия, атипичная дольковая гиперплазия, дольковая карцинома *in situ*) и после радиотерапии грудной клетки (в возрасте до 30 лет или по крайней мере, за 8 предыдущих лет) [8].

Эксперты ESMO, рекомендуют ежегодно выполнять МРТ груди и маммографию, с целью диагностики рака на более благоприятной, доклинической стадии, женщинам с семейным анамнезом РМЖ, вне зависимости от доказанности носительства BRCA мутации. В случае тестового подтверждения BRCA носительства, больным рекомендуются профилактические процедуры [7,8].

Патологический диагноз РМЖ основывается на первичной пункционной биопсии, полученной под ультразвуковым или стереотаксическим контролем. Патоморфологическое заключение должно включать: определение гистологического типа; гистологической степени зрелости; иммуногистохимической (ИГХ) оценки статуса эстрогенных рецепторов (ЭР), стандартными методами Allred или H-score; оценку агрессивности рака путем ИГХ оценки прогестероновых рецепторов (ПР) и HER2 экспрессии. Рутинная идентификация рака, направлена на определение местно-локального распространения рака, поэтому нет не-

обходимости всем пациентам проводить всестороннее лабораторное и радиологическое стадирование рака, поскольку отдаленные метастазы очень редко бывают бессимптомными [7,9,10].

Дополнительные исследования, такие как компьютерная томография (КТ) грудной клетки, ультразвук брюшной полости или КТ и рентгеновское обследование костей, необходимы пациентам: с клинически положительными подмышечными узлами; с большим опухолевым образованием ( $\geq 5$  см); с клиническими симптомами или лабораторными данными, позволяющими предположить присутствие метастазов [4,9]. Метод функциональной и анатомической характеристики, такой как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ, необходим, когда обычные методы не позволяют определить окончательный диагноз. Использование ПЭТ/КТ для стадирования местного/регионального распространения рака не целесообразно, вследствие ограниченной специфичности по сравнению с «золотым стандартом» подмышечного стадирования РМЖ: биопсии сторожевого лимфатического узла (SLNB), который рекомендуется обязательно, если не доказана вовлеченность подмышечных узлов [5,8,13].

Рутинными методами определения статуса амплификации HER2 гена, являются флуоресцентная, хромогенная и серебряная *in situ* гибридизация гистологического материала первичной опухоли. Выбор достоверного метода определения статуса HER2 гена является очень важным, для предупреждения гипердиагностики и гипер-лечения анти-HER таргетными агентами. В случае неоднозначных HER(2+) результатов ИГХ методом исследования рекомендуется анализ одним из методов *in situ* гибридизации [7,8,9,15].

В случае отрицательных результатов ЭР/ПР и HER2 в материале пункционной трепан-биопсии, необходимо повторно проверить ЭР/ПР и HER2 на хирургическом материале после резекции опухоли [19]. Полная послеоперационная патоморфологическая оценка хирургического препарата должна быть выполнена согласно системе pTNM. Заключительный патологический диагноз должен быть поставлен согласно Классификации Всемирной Организации Здравоохранения

[14] с анализом всего объема резецированной опухоли.

Статус ЭР/ПР и HER2 являются наиболее достоверными и эффективными предикторными маркерами ответа на гормональную и анти-HER2 терапию. Кроме того, высокая экспрессия ЭР может предсказать меньшую выгоду от химиотерапии [5,7,11]. Маркер пролиферации как Ki67 индекс может предоставить дополнительную полезную информацию об агрессивности процесса [7,8,13,21].

После неoadъювантного системного лечения, ответ рака на проведенное лечение и сумма остаточной болезни являются важными прогностическими факторами, но все еще нужны более убедительные стандартизированные биологические маркеры. На сегодня не существует универсальных рекомендаций для оценки ответа на неoadъювантное лечение. Хотя имеются множество опубликованных результатов научных исследований посвященных изучению молекулярной панели предикторов ответа на лечение РМЖ [5,6,7,8].

В первоначальном издании Национальной политики по циркулирующим раковым клеткам (Health Net, Inc. 2012) рекомендовалось стандартное определение циркулирующих раковых клеток системой CellSearch (Veridex) США, для прогноза и контроля лечения, в том числе метастатического РМЖ [6]. В последнем заявлении Национальной политики по циркулирующим раковым клеткам (Health Net, Inc. 2014) рекомендуется продолжить исследования для изучения циркулирующих раковых клеток во всех возможных их значениях и доступными вариантами исследования. Хотя отмечают, большую значимость циркулирующих раковых клеток в предсказании развития болезни и выживаемости при некоторых формах метастатического рака. Авторы издания предупреждают, что в литературе отсутствуют до-

казанные окончательные результаты, указывающие на возможность изменения терапии и улучшения результатов лечения на основе циркулирующих раковых клеток. Отмечают, что чувствительность циркулирующих раковых клеток относительно ниже, чем у некоторых методов визуализации. Кроме того, авторы документа утверждают, что отсутствуют данные подтверждающие большую эффективность и клиническую выгоду циркулирующих раковых клеток перед другими онкологическими биомаркерами и возможно, результаты ожидаемых многочисленных продолжающихся клинических испытаний, позволят определить клиническую роль и значение циркулирующих раковых клеток в лечении рака [6,28].

Значение микро метастатической диссеминации и изолированных циркулирующих раковых клеток для оптимального управления раковым процессом являются вопросом продолжающихся исследований [5,6,21].

Определение прогностического индекса – Nottingham Prognostic Index (NPI), который зависит от клинических параметров (размер опухоли, вовлеченность лимфатических узлов и степень гистологической зрелости рака), позволит прогнозировать вероятность рецидива и смертность от РМЖ [21,26]. Интерпретация представлена в таблице №2. Расчет индекса можно выполнить программой: NPI calculator-Primed.info или по формуле:

$$NPI = [0,2 \times S] + N + G, \text{ где}$$

S – размер индексируемого образования в см;

N – количество вовлеченных лимфатических узлов:  
0 = 1, 1-3 = 2, >3 = 3

G – степень гистологической зрелости опухоли:  
Grade I = 1, Grade II = 2, Grade III = 3

**Таблица №2.** Ноттингемский прогностический индекс (NPI)

Шкала NPI	5 – летняя выживаемость	Прогноз NPI
>/=2,0 до </=2,4	93%	Очень хороший прогноз
>2,4 до </=3,4	85%	Хороший прогноз
>3,4 до </=5,4	70%	Средний прогноз
>5,4	50%	Плохой прогноз

Самыми важными прогностическими факторами РМЖ на ранней стадии остаются экспрессия ЭР/ПР, HER2 гена и маркера пролиферации, количество вовлеченных региональных лимфатических узлов,

гистологический вариант опухоли, размер, степень гистологической зрелости и присутствие перитуморальной сосудистой инвазии [5,7,8,9,21].

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время, около 60-80% впервые диагностированных раковых образований, подлежат хирургическому вмешательству с сохранением груди; широкому местному иссечению и лучевой терапии (ЛТ). Хотя некоторые пациенты все еще нуждаются в мастэктомии из-за размера опухоли, мультифокальности процесса, если нельзя достичь отрицательных хирургических краев после многократных резекций, предшествующего облучения стенки грудной клетки или груди, также вследствие

других противопоказаний к ЛТ или по предпочтению пациентки [29].

Тактика профилактической хирургии, с целью двусторонней мастэктомии и последующей реконструкции, у женщин с «очень высоким риском» развития РМЖ снижает риск развития РМЖ на 90-95%. Все женщины, нуждающиеся в мастэктомии должны иметь доступ к пластике молочной железы. Онкопластика позволит достигнуть лучшего косметического результата, у пациентов с большой грудью, с

менее благоприятным соотношением опухоли/размера груди или с косметической точки зрения, с трудной локализацией опухоли [29,30].

Пациентам с протоковой карциномой *in situ* (не

инвазивный рак), рекомендуется сохраняющая грудь хирургия, если достижима чистота краев резекции или необходимо рекомендовать мастэктомию [31].

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Предельно низкая частота местного рецидива рака остается главным критерием гарантии качества лучевой терапии рака. Эксперты ESMO определили предельно допустимую частоту местного рецидива рака: не более 1% в год и не более 10% в целом после широкого иссечения рака груди и лучевой терапии [4].

Результаты исследований, свидетельствуют о том, что дальнейшее воздействие на подмышечную область, не требуется, когда имеют место микро-метастазы до 0,2–2,0 мм в сторожевом узле. Пациенты с изолированными раковыми клетками в виде метастазов <0,2мм в сторожевом узле подвергаются тангенциальному облучению груди, и не требуют дальнейших подмышечных процедур. Присутствие макро-метастатической диссеминации в сторожевом узле требует обязательной подмышечной лимфодиссекции (клиренса), как стандарт лечения [13].

Послеоперационная лучевая терапия, обязательно рекомендуется пациентам, после орган сохраняющей хирургии. Радиотерапия способствует снижению риска дальнейшего прогрессирования рака на 50% и явля-

ется индикатором местного контроля для пациентов с неблагоприятными факторами риска [12]. Радикальная лучевая терапия после орган сохраняющей хирургии у больных с протоковой карциномой *in situ* снижает рецидив рака [31]. ЛТ после мастэктомии рекомендуется пациентам с четырьмя или более положительными подмышечными узлами и/или с Т3–Т4 опухолью, а также пациентам с одной или тремя положительными подмышечными лимфатическими узлами, особенно в присутствии дополнительных факторов риска [12,13,24,25].

Частичное облучение груди, является приемлемым вариантом лечения пациентов старше 50 лет с одноузловым, унифокальным, узел отрицательным, не дольчатым РМЖ размером до 3 см, без обширного внутрипротокового компонента или лимфоваскулярной инвазии [32]. Короткие фрагментированные схемы из 15–16 фрагментов с однократной дозой 2,5–2,67 Гр подтверждены в проспективных клинических исследованиях и стандартно рекомендуются для лечения РМЖ [12,24,25].

## ГИПЕРТЕРМИЯ РАКА

Текущая Национальная политика США по гипертермии РМЖ (Health Net, Inc. 2014) рекомендует местную или региональную внешнюю гипертермию с прогреванием до 4 см, только в сочетании с лучевой терапией. Этот режим с медицинской точки зрения считают необходимым для предупреждения рецидива РМЖ в стенку грудной клетки. Health Net, Inc. считает не эффективным и не целесообразным использование гипертермии без лучевой терапии, даже в комбинации с химиотерапией или только одной местной/региональ-

ной гипертермией. Health Net, Inc. рекомендует применение гипертермии фокусным ультразвуком (FU) после предварительного курса лучевой терапии, химиотерапии (ХТ) и гормональной терапии (ГТ), в сочетании с повторным курсом лучевой терапией (ре-радиотерапия) 28-36 Гр (в среднем 32 Гр) 3-8 курсами гипертермии. Следует иметь в виду, что при этом Т90, максимальная и средняя температуры составляет: 39,8°C; 43,6°C и 41,2°C соответственно и совокупный эквивалент минуты (СЕМ43°) Т90 составляют 4,58 минут [33].

## ХИМИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Решение о системных вспомогательных методах лечения основано на фенотипе рака определенного ЭР/ПР, HER2 и Ki67 оценкой.

Всем пациентам с обнаруженной экспрессией ЭР определивших  $\geq 1\%$  агрессивных раковых клеток, нужно рекомендовать гормональную терапию. Преклима-терическим пациентам Тамоксифен является стандартом лечения, до конца не известна ценность супрессии яичников. Постменопаузальным женщинам назначение ингибиторов ароматазы (нестероидные и стероидные) и Тамоксифена являются доказанным вариантом выбора лечения ГТ [7,9,11].

Индикаторы химиотерапии люминального, HER2 отрицательного рака зависят от индивидуального риска рецидива РМЖ, предполагаемой реакции на гормональную терапию и предпочтений пациента [15,17].

Пациенты с люминал-В, HER2 положительным раком и лечатся стандартной химиотерапией, ГТ и Трасту-

зумабом, нужно отметить, что данных против назначения ХТ пациентам, этой подгруппы не имеется [18,20].

Больные с не-люминальным HER2 положительным раковым образованием, должны получить комбинированное лечение Пертузумабом, Трастузумабом и Доцетакселом [16,18,19,20].

Трижды негативный РМЖ, рекомендуют лечить адьювантной химиотерапией за исключением специальных гистологических подтипов с низким риском: медуллярной карциномы или аденоидно-кистозной карциномы [14,15,17].

Химиотерапия первичного РМЖ рекомендуется 4–8 циклами антрациклин и/или таксан- основанными режимами. Рекомендуется последовательное использование антрациклинов и таксанов, вместо одновременного их применения [7,9].

Трастузумаб с химиотерапией у пациентов со сверхэкспрессией/амплификацией HER2 гена прибли-

зительно на половину снижает риск рецидива рака и улучшается показатель общей выживаемости в сравнении с только ХТ [18,19].

При местно распространенном раке и больших «операбельных» раковых образованиях, особенно когда мастэктомию необходимо выполнить из-за размера опухоли, использование базовой системной терапии, до хирургического лечения, позволит достичь операбельности или уменьшить объем хирургического вмешательства. Все методы адьювантной терапии: химиотерапия, гормональ-

ная терапия и таргетная терапия, также могут использоваться до хирургического вмешательства [16,19,20].

В качестве терапии первой линии трижды негативного, метастатического РМЖ рекомендуют Бевацизумаб [34] только в комбинации с Паклитаксел, с обязательным регулярным мониторингом побочных эффектов: общий анализ крови, мочевины/электролиты и функциональные печеночные пробы; СА 15-3, контроль АД и тест на протеинурию.

## АДОПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Health Net, Inc. (2014) рассматривает значение адоптивной иммунотерапии для лечения рака молочной железы и на сегодня имеются продолжающиеся клинические испытания. Health Net, Inc считает, что недостаточно научных исследований, с адекватной научно - доказательной поддержкой эффективности и выгоды адоптивной иммунотерапии в лечении рака молочной железы, чем лечение только интерлейкином-2 (IL-2) [37].

HealthNetInc. определил применимость любой из следующих разновидностей адоптивной иммунотерапии [37,38,39,40]:

1. Для лечения эпителиальной почечноклеточной карциномы, меланомы или других опухолей, посредством опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами или лимфокин-активированными киллерами, активированных *in vitro* посредством рекомбинантного или натурального IL-2 или другими лимфокинами.

2. Антиген-заряженными дендритными клетками, для прогрессирующего рака молочной железы, а также других малигнизации, кроме рака простаты.

3. Терапией аутологичными лимфоцитами, с использованием периферических Т-клеток, *in vitro* стимулированных ОКТ3 (trugomonab-CD3) моноклональными антителами, конюгированных IL-2.

4. Клеточной терапией.

Все возможные варианты адоптивной иммунотерапии рака необходимо рассматривать только в рамках клинических испытаний с адекватной доказательной базой [37].

Гарантией безопасности и эффективности проводимого лечения РМЖ, должны быть внедрения «золотых стандартов» диагностики и лечения, тщательный мониторинг побочных эффектов и риск менеджмент возможных осложнений. Одним из качественных показателей оказания услуг, больным РМЖ, является оказание услуг в «маммологическом отделении» или в специализированном учреждении, который оказывает помощь большому количеству больных РМЖ. Отделение или центр должен быть обеспечены мультидисциплинарной командой, которая должна включать как минимум: онколога хирурга, онколога радиотерапевта, лечащего онколога, рентгенорадиолога и патоморфолога — все врачи, должны иметь специализацию по РМЖ. Пациентам необходимо предоставить полную информацию об их болезни и предпочтительно письменную информацию о методах лечения. Возраст не должен быть ограничением для определения тактики лечения РМЖ.

После орган сохраняющей хирургии, необходимо рекомендовать каждые 1–2 года выполнять контралатеральную маммографию [9,10].

Рецидив рака молочной железы, имеет плохой прогноз, существующие методы лечения рецидивирующего РМЖ включают: хирургию (радикальную мастэктомию или сохраняющую грудь хирургию), лучевую терапию; системную ХТ или ГТ; комбинированную терапию (Пертузумаб, Трастузумаб и ХТ, Бевацизумаб и ХТ) и др., а также гипертермию и адоптивную иммунотерапию [14,18,20].

Результаты клинического испытания CLEOPATRA показали выживаемость у пациентов с метастатическим HER2 положительным РМЖ, получавших Пертузумаб, Трастузумаб и Доцетаксел, которая составила 18,5 месяцев, в отличие от контрольной группы 12,4 месяцев (0,51 к 0,75;  $P < 0.001$ , ДИ95%) [16,20]. Хотя уровень метастатического поражения ЦНС был одинаков в обеих группах, S.M. Swain и др. предполагают, что Пертузумаб, Трастузумаб и Доцетаксел задерживают начало метастазирования болезни в ЦНС по сравнению с плацебо, Трастузумаб и Доцетаксел [20].

Европейская Медицинская Ассоциация (ЕМА) одобрила Бевацизумаб с Паклитаксел как терапию первой линии метастатического РМЖ, тогда как Food and Drug Administration (FDA) отклонил Бевацизумаб для лечения метастатического РМЖ в связи с проблемами связанными с безопасностью и высоким риском осложнений, которые превышают ожидаемые результаты, до предоставления убедительных результатов. В рекомендациях FDA и ЕМА Бевацизумаб с другими химиопрепаратами для лечения РМЖ допускается только в рамках клинических испытаний [7,21,23,34].

Бевацизумаб (Авастин), является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, который селективно связывается и нейтрализует биологическую активность человеческого VEGF. Бевацизумаб подавляет васкуляризацию через ингибирование роста опухоли и предварительно показал клиническую эффективность у пациентов с HER2 отрицательным метастатическим РМЖ. Антиангиогенная терапия с Бевацизумаб приводит к нормализации кровотока и в последующем к формированию неадекватного кровоснабжения. Результатами лечения являются снижение гипоксии и интерстициального давления, а также повышение доставки химиопрепаратов в опухоль. Бевацизумаб с ХТ улучшает эффективность, включая 1-летнюю выживаемость у пациентов с плохим прогнозом заболевания, чем у па-

циентов, получавших только ХТ. Полный патоморфологический ответ составил у 18,4% в группе пациентов получавших комбинированную ХТ с Бевацизумаб, в отличие от пациентов получавших только Эрбитукс, Циклофосфамид и Доцетаксел – 14,9% [14,15,34].

Бевацизумаб с ХТ в значительной степени повышает риск гастроинтестинальной перфорации, особенно с таксанами или Оксаплатин. Химиотерапия с Бевацизумаб связана с повышенным риском фатальных неблагоприятных результатов, в особенности с химиопрепаратами на платиновой основе [34,35].

Кроме того, Бевацизумаб с ХТ вызывает артериальные тромбоэмболические осложнения, включая инсульт, ишемическую болезнь сердца и инфаркт миокарда, в 2 раза повышает риск у пациентов старше 65 лет [14,34,35]. Хотя желудочно-кишечные (ЖКТ) перфорации могут произойти в любое время в процессе лечения, но чаще всего они происходят в течение 50 дней от начала лечения. Назначение Бевацизумаб полностью прекращают у пациентов с трахеопищеводным свищем или фистулой любого характера. Частым осложнением Бевацизумаб является кровоизлияние, особенно в самой опухоли [14,15,23,34,35].

Метод лечения рака гипертермией, в настоящее время отличается от первоначальной гипертермии рака, которая представляла собой гипертермическое воздействие на ткань высоким температурным режимом между 40°–45°С или 104°–113°F, не оказывая вреда на окружающую здоровую ткань. Считается, что нагревание областей тела, которые содержат раковые клетки или нагревание самой опухоли, может помочь убить раковые клетки [33].

Эффективность и побочные эффекты повторной лучевой терапии плюс гипертермии (ЛТ+ГТ), оценивали у пациентов с пост-радиационной ангиосаркомой грудной клетки и груди. Пациенты получили среднюю дозу радиационного облучения 35 Гр (32-54 Гр) и 3-6 сеансов гипертермии. Сеансы лечения гипертермией проводились несколько раз в неделю после радиотерапии. Исследования показали, что повторная ЛТ+ ГТ в сочетании или без хирургического вмешательства улучшают местный эффект у пациентов с ангиосаркомой груди [33].

Ali HR и др. пришли к заключению, что инфильтрация Т-лимфоцитами достоверно снижает относительный риск смерти у всех больных раком молочной железы вне зависимости от гормонального статуса ЭР/HER2 рецепторов. Проанализировано всего, 12439 пациентов, из которых 2674 (21%) умерли от рака молочной железы в течение 10 лет после диагностики. Средняя выжи-

ваемость составила 9,57 лет (диапазон 0,05–20,6 лет). Анализ проводился относительно распределение количества лимфоцитов, морфологии опухоли и молекулярного подтипа [39].

Геллер и др. оценили ответ опухоли и *in vivo* аллогенную экспансию натуральными киллерами (NK), при рецидивах рака яичников и рака молочной железы. Пациенты получили предварительное лимфоистощение: fludarabine 25мг/м<sup>2</sup>×5 доз, cyclophosphamide 60 мг/кг×2 дозы и семь пациентов радикальную лучевую терапию (РЛТ) 200Гр, чтобы увеличить эффект иммуно-супрессии. NK клетки от гапло-идентичных родственных доноров, подверглись инкубации в 1000 U/mL интерлейкинов (IL)-2 до внутривенного введения. Подкожное введение IL-2 три раза в неделю 6 доз после вливания NK клеток. Лечение подверглись двадцать (14 раком яичника и 6 РМЖ) пациентов. Доза NK клеток составила 2,16×10<sup>6</sup> клеток/кг. ДНК донора были обнаружены спустя 7 дней после введения NK клеток у 9/13 (69%) пациентов без РРТ и у 6/7 (85%) пациентов после РЛТ. Клетки Т-регуляторы были повышены +14 в день по сравнению с группой после предварительной химиотерапии (P=0,03). Уровень сывороточного IL был повышен, в группе пациентов, после предварительной терапии (P=<0,001). Пациенты, получавшие РЛТ, имели задержку восстановления формулы крови (P=0,014). Геллер и др. пришли к заключению, что адоптивный трансфер гапло-идентичных клеток NK, после химиотерапевтического лимфоистощения связан с переходным химеризмом донора и может быть ограничен, реконструктивностью Т регулирующих клеток реципиента [37,38].

Ричардз Джон М. и др., предлагают способ лимфоистощения, путем получения исходных CD8+ Т-клеток от пациентов, после введения кладрибина; контактирование исходных CD8+ Т-клеток с ксеногенными, антиген представляющими клетками, которые нагружены одним или несколькими пептидными антигенами, способствует генерированию активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), которые таргетны к клеткам, экспрессирующим указанные один или несколько пептидных антигенов. Внутривенное введение в пациента активированные ЦТЛ и двух цитокинов (как минимум), позволит улучшить персистенцию ЦТЛ. Ричардз Джон М. и др. считают, что метод позволит повысить эффективность лечения путем продления времени персистенции активированных ЦТЛ и снижения количества инфекционных осложнений [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение надлежащих стандартов диагностики и лечения РМЖ и анализ качественных индикаторов оказания услуг больным РМЖ, позволят снизить риск рецидива рака. Вследствие отсутствия доказанных стандартов лечения метастатического РМЖ рекомендуется лечение больных с метастатическим/трижды негативным РМЖ в рамках хорошо разработанных независи-

мых проспективны рандомизированных клинических испытаниях. Бевацизумаб, Пертузумаб и Лапатиниб является эффективным таргетными агентами, но необходимы клинические испытания для изучения наиболее оптимальных стратегий применения таргетных агентов с ХТ. Знания молекулярной характеристики рака, позволят более эффективно воздействовать на HER2 не-

готивный метастатический РМЖ и снизить риск развития нежелательных побочных эффектов и осложнений. Новые подходы лечения РМЖ: гипертермия, адоптивная иммунотерапия, новые агенты и химиопрепараты

должны использоваться только в рамках клинических испытаний до полного подтверждения их безопасности и эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nurgaziev K.Sh., Sejtказина G.D., Bajpeisov D.M. et al. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2013 god (statisticheskie materialy) (Indicators Oncology Service of the Republic of Kazakhstan for 2013 (statistical material)), Almaty, 2014, 108 p.
2. Nurgaziev K.Sh., Sejtказина G.D., Bajpeisov D.M., Sejsenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2011 god (statisticheskie materialy) (Indicators Oncology Service of the Republic of Kazakhstan for 2013 (statistical material)), Almaty, 2012, 108 p.
3. Ismailova G., Rahimzhanova R. Screening for early lung cancer detection with the low-dose computer tomography. *J Clin Med Kaz*, 2014;2(32): 21-25.
4. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;6: CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
5. Tit Albreht, Josep Borrás, Fiona Conroy, Miriam Dalmas et al. European Guide for Quality National Cancer Control Programmes, 2014, 89 p, <http://www.epaac.eu/images/WP>.
6. Bajgenzhin A.K., Shajmardanova G.M., Popova N.V., Zhusipova B.T., Ismailova G.N. Cirkulirujushhie rakovye kletki: molekularnaja harakteristika i monitoring lechenija raka (Circulating tumor cells: molecular characterization and monitoring of cancer treatment), *JClinMedKaz*, 2013, No.4(30), pp. 9-13.
7. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F., Poortmans P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2013, No. 24 (Supplement 6): doi:10.1093/annonc/mdt 284; Published online 22 August 2013.
8. Warner E., Messersmith H., Causer P., Eisen A., Shumak R., Plewes D. Magnetic Resonance Imaging Screening of Women at High Risk for Breast Cancer Toronto (ON): A Quality Initiative of the Program in Evidence - Based Care (PEBC). *Cancer Care Ontario (CCO)*, 2013, Evidence – based Series 15 – 11 Version 2.
9. Rosselli Del Turco M., Ponti A., Bick U., Biganzoli L. et al. Quality indicators in breast cancer care. *European Journal of Cancer*, 2010, pp. 2344–2356.
10. NM Perry and a working group EUSOMA. Multi-disciplinary aspects of quality assurance in the diagnosis of breast disease EUSOMA. *European Journal of Cancer*, 2001, No.37, pp. 159-172.
11. Blamey R.W., Nicholson R., Miller W., Lonning P.E. et al. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer EUSOMA. *European Journal of Cancer*, 2002, No.38, pp.615–634.
12. Kurtz J. and a working group EUSOMA. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer, *European Journal of Cancer*, 2002, No.38, pp.1961–1974.
13. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G. et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2013, No.14, pp.297–305.
14. Bryan P. Schneider, Robert J. Gray, Milan Radovich, Fei Shen. et al. Prognostic and predictive value of tumor VEGF gene with and without bevacizumab; results from ECOG 2100 trial amplification in metastatic breast cancer treated with paclitaxel, *Clin Cancer Res*, 2013, Published Online First January 22, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3029.
15. Gunter von Minckwitz, Holger Eidtmann, Mahdi Rezai, Peter A. Fasching. et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab for HER2-Negative Breast Cancer *N Engl J Med*, 2012, No.366, pp.299-309.
16. José Baselga, Javier Cortés, Sung-Bae Kim, Seock-Ah Im. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer, *N Engl J Med*, 2012, No.366, pp.109-119.
17. Lisa Ryde'n, Karin Jirstro'm, Monica Haglund, Olle Stal et al. Epidermal growth factor receptor and vascular endothelialgrowth factor receptor 2 are specific biomarkers in triple-negativebreast cancer. Results from a controlled randomized trial with long-term follow-up, *Breast Cancer Res Treat*, 2010, No.120, pp.491–498
18. W. J. Gradishar, Emerging approaches for treating HER2-positive metastatic breast cancer beyond trastuzumab, *Annals of Oncology*, 2013, No. 24, pp.2492–2500
19. Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F et al. Preoperative chemotherapy plus lapatinib or trastuzumab or both in HER2-positive operable breast cancer (CHERLOB Trial), *Clin Breast Cancer*, 2008, No.8, pp.192–194.
20. Swain S. M., Baselga J., Miles D. et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positivemetastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA, *Annals of Oncology*, 2014, Advance Access published March 31,
21. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2012, No.23 (Supplement 7), vii11–vii19, doi:10.1093/annonc/mds 232
22. CDF SELCN documentation, April 2012 <http://www.medicines.org.uk>
23. Miles D, Bridgewater J, Ellis P, Harrison M. et al. Using bevacizumab to treat metastatic cancer: UK consensus guidelines, *Br J Hosp Med (Lond)*, 2010, No.71(12), pp.670-677.
24. Malyshev N, Dossakhanov A, Kostrova E, Bochkova N. et al. Radiomodification by capecitabine and arglabin in radiation therapy of breast cancer patients, *Annals of Oncology*, 2006, No. 7(Supplement 9): ix69–ix92, doi:10.1093/annonc/mdl205
25. Dossakhanov A.H., Kostrova E.V., Bochkova N.V., Sirota V.B. Radiomodifikacija arglabinom i kselodoj pri nestandartnom frakcionirovanii pri rake molochnoj zhelezy (Radiomodification Argabin and Xeloda with non-standard fractionation for breast cancer), *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*, 2006, No.1(5), pp.43.
26. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer, *Breast Cancer Research & Treatment*, 1992, No.22(3), pp.207-219.

27. Ismailova G., Aydarhanova K., Demessinov A., Aubakirova A. Health economic rates for medical services and clinical economic analysis as components of health reform in Kazakhstan, *Medical and Health Science Journal/MHSJ/*, 2010, 1-7
28. National Medical Policy. Circulating Tumor Cells. Policy Number: NMP 513. Effective Date: June 2014.
29. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Guidelines. Surgical guidelines for the management of breast cancer, *Eur J SurgOncol*, 2009, No.35(Suppl 1), pp. 1–22.
30. E. Shelley Hwang, Daphne Y. Lichtensztajn, Scarlett Lin Gomez, Barbara Fowble, Christina A. Clarke. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status, *Cancer*, 2013, No. 119, pp.1402–1411
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials, *Lancet*, 2011, No.378, 1707–1716.
32. Skowronek J, Wawrzyniak-Hojczyk M, Ambrochowicz K. Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (APBI) – review of treatment methods, *J Contemp Brachytherapy*, 2012, No.4(3), pp.152–164.
33. National Medical Policy. Hyperthermia for Treatment of Breast Cancer. Policy Number: NMP424. Effective Date: July 2014.
34. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients, *Ann Oncol*, 2013 No.24(11), pp.2773-2780.
35. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups, *Eur J ClinPharmacol*, 2014, No.70(8), pp.893-906.
36. Huang H, Zheng Y, Zhu J, Zhang J, Chen H, Chen X. An Updated Meta-Analysis of Fatal Adverse Events Caused by Bevacizumab Therapy in Cancer Patients *PLoS ON*, 2014, No. 9, Issue 3, e89960: Published March 5.
37. National Medical Policy. Adoptive Immunotherapy for Cancer. Policy Number: NMP265. Effective Date: May 2014.
38. Geller MA, Cooley S, Judson PL, Ghebre R, Carson LF, Argenta PA. et al. A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer, *Cytotherapy*, 2011, No.13(1), pp.98-107.
39. Ali H. R., Provenzano E., Dawson S.J., Blows F. M. et al. Caldas Association Between CD8+ T-cell Infiltration and Breast Cancer Survival in 12 439 Patients, *Ann Oncol*, 2014, No.25(8), pp.1536-1543.
40. Richardz Dzhon M. (US), Moriarti Jenn (US), Peterson Per A. (US), Caj Czelin (US) Patent na izobretenie (RU 2447900). Lechenie raka, kombinirujushhee limfoistoshhajushhee veshhestvo s ctl i citokinami (A patent for an invention (RU 2447900). Cancer Treatment combining limfoistoschayuschee substance with CTL and cytokines).