

Ю.А. Гриневич

В.Л. Ганул

Ф.В. Фильчаков

С.И. Киркилевский

Институт онкологии

АМН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** рак пищевода, рак желудка с переходом на пищевод, комбинированное лечение, иммунотерапия, полипептиды тимуса, выживаемость.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПЕПТИДОВ ТИМУСА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА ИЛИ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПЕРЕХОДОМ НА ПИЩЕВОД

**Резюме.** Изучена клиническая эффективность применения полипептидов тимуса (ПТ) в комплексном лечении больных раком пищевода и раком желудка с переходом на пищевод. Включение в схему комплексного лечения больных раком желудка с переходом на пищевод активной неспецифической иммунотерапии ПТ улучшило показатели 5-летней выживаемости с 34,1 до 54,6% ( $p > 0,05$ ). Выживаемость больных раком пищевода, получивших такое же лечение, оказалась ниже, чем в контрольной группе (12,02 и 25,02% соответственно). Адоптивная иммунотерапия в виде трансплантации аутологичного костного мозга, преинкубированного с ПТ *in vitro*, не влияет на эффективность комбинированного лечения больных раком пищевода и раком желудка с переходом на пищевод.

### ВВЕДЕНИЕ

Принятая методика комбинированного лечения больных раком пищевода (РП) и раком желудка (РЖ) с переходом на пищевод, включающая предоперационное облучение и операцию, остается недостаточно эффективной. У большинства пациентов в различные сроки после удаления опухоли возникает рецидив заболевания. Причиной этого, с одной стороны, может быть ранняя диссеминация опухолевых клеток по лимфатической и кровеносной системам, с другой — тот факт, что многие исследователи связывают неблагоприятное течение и прогноз при данной патологии с глубокими нарушениями в иммунной системе, которые выявляют у большинства больных уже на ранних стадиях заболевания [1, 2].

Состояние иммунной системы у больных данной категории определяется особенностями опухолевого процесса, обусловленными развитием алиментарной дистрофии на почве дисфагии с повышением уровня ИЛ-6, который рассматривается в настоящее время как фактор кахексии [3]. Кроме того, побочным эффектом современных методов комбинированного лечения больных с этой патологией является выраженное иммунодепрессивное действие. Поэтому вполне оправданным подходом представляется включение методов иммунореабилитации в схемы комбинированного лечения в целях повышения его эффективности. Центральная роль тимуса в созревании иммунокомпетентных клеток и регуляции их функциональной активности на перифе-

рии обосновывает применение у людей и животных для устранения иммунодефицита, а также для повышения эффективности лечения больных со злокачественными новообразованиями препаратов тимического происхождения [4].

Целью работы было изучение эффективности применения комплекса термостабильных недиализабельных полипептидов тимуса (КТНПТ) при лечении больных РП или РЖ с переходом на пищевод.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использован КТНПТ (тимостимулин), полученный в лаборатории клинической иммунологии Института онкологии АМН Украины [4]. Клинические испытания препарата проводили в институте с 1980 по 1986 г. [5]. Тимостимулин использовали в лечении ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с острой лучевой болезнью [6]. Работа посвящена ретроспективному анализу результатов клинических испытаний тимостимулина, проведенных в период до 1986 г. в отделении торакальной онкологии. Были применены 2 методики иммунотерапии с использованием КТНПТ. Активную неспецифическую иммунотерапию с включением исследуемого препарата в схему комбинированного лечения больных РП и РЖ с переходом на пищевод проводили в два этапа: первый этап — предоперационная лучевая терапия (ЛТ), второй — первый год после операции. В период ЛТ КТНПТ вводили ежедневно в дозе 3 мг внутримышечно, всего 6 введений. После выполнения радикальной

операции препарат вводили в той же дозе дважды в неделю, курсами по 3 нед. В течение первого года курс повторяли каждые 3 мес. В качестве адоптивной иммунотерапии применяли пересадку аутологичного костного мозга, предварительно преинкубированного с КТНПТ *in vitro*. С этой целью перед началом лечения у больных проводили забор костного мозга из нескольких точек грудины под местной анестезией в объеме 100 мл ( $1,5-2 \cdot 10^9$  ядросодержащих клеток) и криоконсервировали. Затем больных подвергали предоперационному облучению и выполняли оперативное вмешательство. Через 2 нед после операции пересаживали аутологичный костный мозг, преинкубированный в течение 2 ч при температуре  $37^\circ\text{C}$  с КТНПТ ( $0,1 \text{ мг на } 10^6$  ядросодержащих клеток), который вводили пациентам в крыло подвздошной кости. После размораживания криоконсервированного костного мозга погибало 18–20% ядросодержащих клеток, т.е. больным вводили  $16-18 \cdot 10^8$  жизнеспособных клеток.

Лечение согласно первой методике (1-я группа) проводили 48 больным РП и 20 больным РЖ с переходом на пищевод, согласно второй методике (2-я группа) — 25 и 12 больным соответственно. Средний возраст больных 1-й группы составил 52,6 года (47 мужчин, 1 женщина); больных РЖ с переходом на пищевод — 50,6 года (18 мужчин, 2 женщины). Во 2-й группе средний возраст больных РП составил 51,0 год (все пациенты — мужского пола); больных РЖ с переходом на пищевод — 48,4 года (9 мужчин, 3 женщины).

Для сравнительной оценки отдаленных результатов лечения нами были сформированы контрольные группы, в которые включили 344 больных РП и 227 РЖ с переходом на пищевод. В отделении торакальной онкологии Института онкологии

АМН Украины больным в разные годы было проведено только комбинированное лечение (предоперационное облучение и операция). Средний возраст больных РП составил 53,1 года (14 женщин, 330 мужчин), больных РЖ с переходом на пищевод — 53,2 года (36 женщин, 191 мужчина). Распределение больных по стадиям TNM во всех вышеперечисленных группах было сопоставимым.

Проводили количественную оценку основных популяций лимфоцитов периферической крови по результатам реакции спонтанного розеткообразования, а также реакцию торможения миграции лейкоцитов в присутствии аутоплазмы [5]. Результаты выражали в процентах индекса миграции лейкоцитов (ИМЛ). Эндокринную функцию тимуса оценивали по титру тимусного сывороточного фактора (ТСФ) [7]. Результаты выражали в  $\log_2$  титра. Содержание основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре [8]. Результаты выражали в мкмоль/л. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента, функций описательной статистики и t-теста с различными дисперсиями для определения достоверности случайных различий (p).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунологические показатели больных РП и РЖ с переходом на пищевод в динамике длительного применения КТНПТ в течение первого года после комбинированного лечения представлены в табл. 1. Как видно из приведенных данных, у больных РП до начала лечения было значительно увеличено общее количество лимфоцитов и Т-лимфоцитов по сравнению с показателем у практически здоровых людей (p < 0,05).

Таблица 1

Влияние длительного введения КТНПТ на показатели иммунной системы у больных РП и РЖ с переходом на пищевод в динамике после комбинированного лечения

Группа обследованных	Срок обследования	Количество ( $\cdot 10^9$ )			ИМЛ (%)	Иммуноглобулины (мкмоль/л)			
		Лимфоциты	Т-лимфоциты	В-лимфоциты		IgA	IgM	IgG	
РП	До лечения		$2,42 \pm 0,18^{**}$	$1,34 \pm 0,08^{**}$	$0,118 \pm 0,02$	$118,6 \pm 9,4^{**}$	$23,5 \pm 1,0^{**}$	$1,28 \pm 0,05^{**}$	$108,7 \pm 3,6^{**}$
	Сразу после комбинированного лечения	Контроль	$0,83 \pm 0,10^*$	$0,66 \pm 0,26^*$	$0,066 \pm 0,009^*$	$107,2 \pm 10,6$	$15,3 \pm 1,0^*$	$1,34 \pm 0,07$	$115,0 \pm 1,1$
		КТНПТ	$1,31 \pm 0,33^*$	$0,87 \pm 0,25$	$0,041 \pm 0,009^*$	$105,3 \pm 8,6$	$24,7 \pm 5,0$	$1,53 \pm 0,1$	$95,0 \pm 16,2$
	Через 3 мес	Контроль	$1,67 \pm 0,14^*$	$1,00 \pm 0,19$	$0,081 \pm 0,026$	$103,9 \pm 16,2$	$21,5 \pm 1,4$	$1,44 \pm 0,12$	$105,6 \pm 8,2$
		КТНПТ	$2,25 \pm 0,39$	$1,22 \pm 0,08$	$0,08 \pm 0,01$	$122,5 \pm 29,3$	$30,4 \pm 4,0$	$1,53 \pm 0,1$	$135,6 \pm 11,8$
Через 6 мес	Контроль	$1,41 \pm 0,20^*$	$0,69 \pm 0,09^*$	$0,07 \pm 0,012$	$118,5 \pm 11,4$	$22,9 \pm 1,9$	$1,13 \pm 0,1$	$121,9 \pm 5,5^{**}$	
	КТНПТ	$1,60 \pm 0,25^*$	$0,70 \pm 0,05^*$	$0,09 \pm 0,014$	$130,2 \pm 26,2$	$17,6 \pm 2,9$	$1,27 \pm 0,31$	$109,4 \pm 26,9$	
Через 12 мес	Контроль	$1,77 \pm 0,22^*$	$0,86 \pm 0,10^*$	$0,07 \pm 0,014$	$97,1 \pm 21,9$	$25,1 \pm 2,8$	$1,19 \pm 0,19$	$105,0 \pm 10,0$	
	КТНПТ	$1,81 \pm 0,19^*$	$0,72 \pm 0,09^*$	$0,090 \pm 0,009$	$118,7 \pm 6,8^{**}$	$26,9 \pm 6,9$	$1,05 \pm 0,15$	$118,7 \pm 11,8$	
РЖ	До лечения		$1,92 \pm 0,12$	$1,10 \pm 0,15$	$0,117 \pm 0,038$	$124,9 \pm 10,9^{**}$	$20,7 \pm 1,14$	$1,07 \pm 0,08$	$103,1 \pm 8,20$
	Сразу после комбинированного лечения	Контроль	$1,64 \pm 0,22$	$0,93 \pm 0,18$	$0,121 \pm 0,032$	$110,3 \pm 22,8$	$21,8 \pm 2,18$	$1,16 \pm 0,20$	$88,7 \pm 10,9$
		КТНПТ	$1,16 \pm 0,26^*$	$0,54 \pm 0,16^*$	$0,05 \pm 0,01$	$81,4 \pm 12,2^*$	$26,5 \pm 4,00$	$1,34 \pm 0,18$	$110,5 \pm 11,0$
	Через 3 мес	Контроль	$1,58 \pm 0,20$	$0,66 \pm 0,22$	$0,110 \pm 0,034$	$121,3 \pm 12,9$	$25,4 \pm 1,31$	$1,27 \pm 0,09$	$113,7 \pm 8,70$
		КТНПТ	$1,60 \pm 0,18$	$0,84 \pm 0,16$	$0,112 \pm 0,02$	$56,7 \pm 11,9^*$	$26,2 \pm 6,60$	$1,46 \pm 0,30$	$93,7 \pm 24,3$
Через 6 мес	Контроль	$1,84 \pm 0,36$	$1,00 \pm 0,27$	$0,181 \pm 0,063$	$139,0 \pm 15,8^{**}$	$20,2 \pm 3,70$	$1,36 \pm 0,13$	$104,4 \pm 10,4$	
	КТНПТ	$1,77 \pm 0,34$	$1,09 \pm 0,29$	$0,09 \pm 0,03$	$76,5 \pm 14,5^*$	$20,4 \pm 2,80$	$1,14 \pm 0,19$	$110,0 \pm 14,2$	
Через 12 мес	Контроль	$1,74 \pm 0,35$	$0,67 \pm 0,19$	$0,064 \pm 0,023$	$96,0 \pm 12,3$	$19,4 \pm 4,60$	$0,73 \pm 0,14^*$	$101,2 \pm 17,5$	
	КТНПТ	$1,39 \pm 0,30$	$0,80 \pm 0,29$	$0,036 \pm 0,01$	$92,5 \pm 9,20^*$	$19,6 \pm 2,20$	$1,06 \pm 0,41$	$118,7 \pm 26,8$	
Практически здоровые лица			$1,72 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,05$	$0,126 \pm 0,024$	$95,3 \pm 0,70$	$19,4 \pm 0,31$	$1,05 \pm 0,02$	$95,6 \pm 1,25$

\* Различия при сравнении с величинами до лечения статистически достоверны (p < 0,05);

\*\* различия при сравнении с величинами у практически здоровых лиц статистически достоверны (p < 0,05).

ИМЛ в присутствии аутоплазмы значительно повышен (более 110%) по сравнению с нормой за счет появления в сыворотке крови у части больных (47,9%) блокирующего фактора. Уровень ТСФ имел выраженную тенденцию к снижению по сравнению с показателем у доноров ( $4,1 \pm 0,4$  против  $5,1 \pm 0,23$ ,  $0,05 < p < 0$ ). Содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов существенно повышено по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что полученные нами данные отличались от результатов исследований других авторов, обнаруживших глубокие нарушения в иммунной системе больных РП [1, 2]. После комбинированного лечения общее количество лимфоцитов и численность их Т- и В-популяций уменьшались и были существенно меньшими по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ) и не отличались от таковых у практически здоровых людей в динамике обследования (3–12 мес). Уменьшение численности основных популяций лимфоцитов в периферической крови после комбинированного лечения происходило на фоне снижения уровня ТСФ в циркуляции до  $3,0 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$  при сравнении с показателями у практически здоровых лиц). Хотя средние значения ИМЛ в присутствии аутоплазмы мало чем отличались от показателей до лечения и от нормы, проведенный индивидуальный анализ выявил признаки наличия блокирующего фактора у 33,4% больных через 3 мес, у 56,2% — через 6 мес и у 37,5% — через 12 мес после комбинированного лечения. Анализ показателей гуморального иммунитета больных РП в динамике после комбинированного лечения выявил существенное снижение уровня IgA сразу после операции по сравнению с показателем до лечения и повышение уровня IgG при сравнении с нормой, но эти нарушения не имели какой-либо закономерности. Повышение уровня IgG в циркуляции, как правило, выявляли у больных с ИМЛ выше 110%.

В группе больных, получавших КТНПТ, общее количество лимфоцитов и численность Т- и В-лимфоцитов после комбинированного лечения уменьшались; через 12 мес после лечения ни один из этих показателей (как и в контрольной группе) не отличался от таковых у здоровых людей. В дальнейшем динамика этих показателей носила колебательный характер: повышение через 3 мес, повторное снижение (количество лимфоцитов, Т-клеток) через 6 мес. ИМЛ в динамике обследования пациентов со-

хранял тенденцию к повышению и через 12 мес превышало норму ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о блокирующей активности сыворотки крови у этих больных. Изменение содержания сывороточных иммуноглобулинов мало чем отличалось от динамики, наблюдаемой у больных контрольной группы. В отдаленные сроки после операции иммунотерапия тимостимулином приводила к существенному повышению уровня ТСФ по сравнению с данными после комбинированного лечения ( $3,0 \pm 0,4$  и  $5,9 \pm 0,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

В отличие от этих данных, средние значения показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы у больных РЖ с переходом на пищевод до лечения не отличались от величин, регистрируемых у практически здоровых людей (см. табл. 1). Вместе с тем, ИМЛ в присутствии аутоплазмы был существенно повышен по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ), так же, как и у больных РП. Комбинированное лечение существенно не влияло на изученные показатели иммунной системы этих больных. В иммунограмме больных РЖ с переходом на пищевод в течение года после комбинированного лечения не было выявлено каких-либо серьезных отклонений, за исключением снижения к 12 мес ИМЛ до значений, регистрируемых у практически здоровых людей. Активная неспецифическая иммунотерапия больных РЖ с переходом на пищевод с использованием схемы длительного введения КТНПТ приводит к статистически значимому уменьшению общего количества лимфоцитов и численности Т-лимфоцитов по сравнению с их исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). ИМЛ существенно снижался до уровня, наблюдаемого у практически здоровых людей. Эта закономерность отмечалась на протяжении всего срока наблюдения: через 3, 6 и 12 мес значения ИМЛ в присутствии аутоплазмы были статистически значимо ниже по сравнению с уровнем до лечения и не отличались от нормы. Применение КТНПТ способствовало поддержанию титра ТСФ на исходном уровне. На гуморальное звено иммунной системы больных РЖ с переходом на пищевод длительное введение КТНПТ не влияло.

Для более радикального воздействия на иммунную и кроветворную системы больных после комбинированного лечения мы применили трансплантацию аутологичного костного мозга, преинкубированного с КТНПТ (табл. 2). При этом учитывали способность

Таблица 2

Влияние трансплантации клеток аутологичного костного мозга, преинкубированного *in vitro* с КТНПТ, на показатели иммунной системы больных РП и РЖ с переходом на пищевод

Больные	Срок обследования	Количество ( $\cdot 10^9$ /л)			ИМЛ (%)	Иммуноглобулины (мкмоль/л)		
		Лимфоциты	Т-лимфоциты	В-лимфоциты		IgA	IgM	IgG
РП	До лечения	$2,35 \pm 0,36$	$0,86 \pm 0,13$	$0,25 \pm 0,05$	$116,5 \pm 8,4$	$25,1 \pm 4,3$	$1,21 \pm 0,24$	$102,5 \pm 8,2$
	После комбинированного лечения	$1,09 \pm 0,14^*$	$0,37 \pm 0,12^*$	$0,08 \pm 0,01^*$	$106,7 \pm 8,6$	$26,5 \pm 6,9$	$1,39 \pm 0,21$	$93,7 \pm 10,1$
	После аутомиелотрансплантации (+КТНПТ <i>in vitro</i> )	$2,16 \pm 0,51$	$0,98 \pm 0,32$	$0,11 \pm 0,05$	$121,3 \pm 19,4$	$25,3 \pm 5,8$	$0,99 \pm 0,12$	$93,4 \pm 8,7$
РЖ	До лечения	$1,93 \pm 0,17$	$0,57 \pm 0,09$	$0,10 \pm 0,04$	$119,7 \pm 10,8$	$21,7 \pm 2,2$	$0,98 \pm 0,12$	$85,6 \pm 5,5$
	После комбинированного лечения	$0,77 \pm 0,11^*$	$0,28 \pm 0,05^*$	$0,06 \pm 0,01$	$108,3 \pm 21,7$	$16,7 \pm 4,6$	$1,00 \pm 0,18$	$89,3 \pm 8,3$
	После аутомиелотрансплантации (+КТНПТ <i>in vitro</i> )	$1,97 \pm 0,26$	$0,99 \pm 0,18$	$0,18 \pm 0,05$	$84,3 \pm 11,2^*$	$21,8 \pm 1,3$	$0,71 \pm 0,11$	$99,3 \pm 11,8$

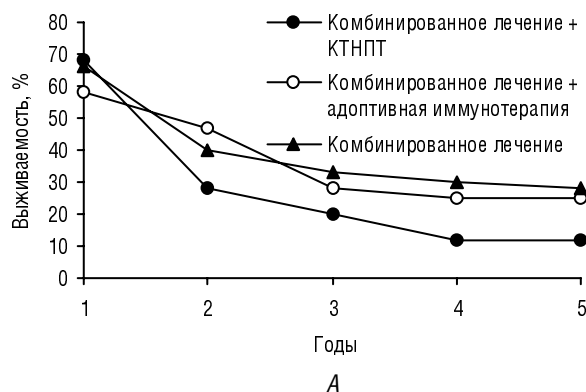
\* Различия с показателем до лечения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

препаратов тимического происхождения превращать незрелые клетки-предшественники в зрелые Т-лимфоциты с приобретением ими эффекторных функций [4]. Как видно из данных табл. 2, после комбинированного лечения у больных РП вдвое уменьшилось количество лимфоцитов и численность Т- и В-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), а средняя величина ИМЛ и уровня сывороточных иммуноглобулинов у пациентов были такими же, как перед лечением. После трансплантации аутологичного костного мозга, преинкубированного с тимостимулином, содержание лимфоцитов и их популяций в крови вернулось к исходному уровню, а ИМЛ продолжал оставаться выше нормы. Адоптивная иммунотерапия, проведенная больным РЖ с переходом на пищевод после комбинированного лечения, способствовала восстановлению общего (до уровня у практически здоровых лиц) количества Т- и В-лимфоцитов в крови и снижению ИМЛ до нормального уровня. На гуморальное звено иммунной системы этих больных, как и больных РП, трансплантация аутологичного костного мозга, преинкубированного с КТНПТ, не влияла.

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное введение КТНПТ, как и трансплантация аутологичного костного мозга, преинкубированного с комплексом тимических полипептидов, оказывают несколько более выраженное действие на показатели иммунной системы больных РЖ с переходом на пищевод, чем больных РП. Это может быть связано с тем, что величина ряда показателей у больных РП до лечения была выше нормы. Возможно, вследствие этого КТНПТ не оказывал выраженного эффекта.

Отдаленные результаты лечения больных обеих групп, оцениваемые по выживаемости, представлены на рисунке.

Данные о выживаемости больных РП, получивших комбинированное лечение и иммунотерапию с использованием КТНПТ, оказались достаточно неожиданными. Хотя различия и статистически недостоверны, но 2–5-летняя выживаемость больных этой группы оказалась ниже, чем контрольной группы: 5-летняя — 12,02 и 25,02% соответственно. При проведении адоптивной иммунотерапии этот показатель у больных РП практически не отличался от такового в контроле спустя 5 лет — 22,44 и 25,02%.



У больных РЖ с переходом на пищевод использование КТНПТ в соответствии с первой методикой привело к повышению 5-летней выживаемости, по сравнению с контрольной группой, с 34,1 до 54,6% (однако различия статистически недостоверны). Адоптивная иммунотерапия при комбинированном лечении больных данной категории преимуществ не имела (5-летняя выживаемость во 2-й группе и в контрольной составила соответственно 33,33 и 34,10%).

Таким образом, в ходе исследований было установлено, что под влиянием иммунотерапии с применением КТНПТ результаты комбинированного лечения больных РП ухудшаются, но повышается эффективность такого лечения у больных РЖ с переходом на пищевод. Трансплантация аутологичного костного мозга, преинкубированного с КТНПТ *in vitro*, не влияла на эффективность комбинированного лечения больных РП и РЖ с переходом на пищевод. Иными словами, проведение активной неспецифической иммунотерапии с длительным введением препаратов тимического происхождения показано при комбинированном лечении больным РЖ с переходом на пищевод и не показано больным РП. Включение трансплантации аутологичного костного мозга, преинкубированного с КТНПТ *in vitro*, в схемы комбинированного лечения больных РП и РЖ с переходом на пищевод представляется бесперспективным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Polkowski W, Dabrowski A, Wallner G, et al. Prognostic significance of cellular immunity in surgical treatment of esophageal cancer. *Wiad Lek* 1997; **50** (1, 1): 348–51.
2. Tsutsui S, Sonoda K, Sumiyoshi K, et al. Prognostic significance of immunological parameters in patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; **43** (9): 501–09.
3. Oka M, Yamamoto K, Takahashi M, et al. Relationship between serum levels of interleukin 6, various disease parameters and malnutrition in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; **56** (12): 2776–80.
4. Гриневич ЮА, Чеботарев ВФ, Никольский ИС и др. Иммунобиология гормонов тимуса. Под ред ЮА Гриневича, ВФ Чеботарева. К.: Здоров'я, 1989. 151 с.
5. Гриневич ЮА, Каменец ЛЯ. Основы клинической иммунологии опухолей. К.: Здоров'я, 1986. 160 с.
6. Гриневич ЮА, Каменец ЛЯ, Бендго ГД и др. Состояние эндокринной функции тимуса при острой лучевой болезни, возникшей вследствие аварии на ЧАЭС. *Радиобиология* 1991; **31** (3): 297–301.

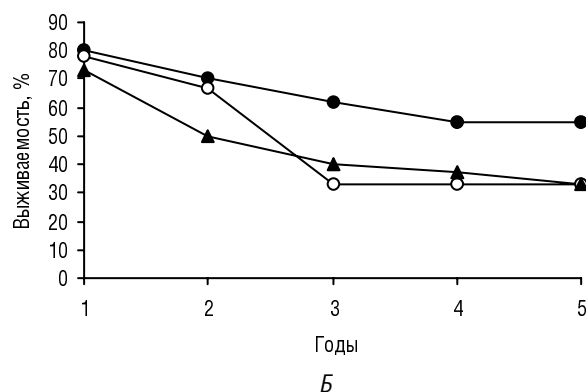


Рисунок. Выживаемость больных РП (А) и РЖ с переходом на пищевод (Б) при различных видах лечения

7. **Bach JF, Dardenne M.** Studies of thymic products. II Demonstration and characterisation of circulating thymic hormone. *Immunology* 1973; **25** (3): 353–66.

8. **Mancini G, Garbonara A, Heremans T.** Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; **2** (3): 235–54.

**APPLICATION OF THYMIC POLIPEPTIDES  
IN A COMBINED TREATMENT OF PATIENTS  
WITH CANCER OF ESOPHAGUS OR  
STOMACH INVOLVING ESOPHAGUS**

*Y.A. Grinevich, V.L. Ganul,  
F.V. Filchakov, S.I. Kirkilevsky*

**Summary.** *Clinical efficacy of a thymic polipeptides-based immunotherapy in a combined treatment of patients with cancer of esophagus and cancer of stomach involving*

*esophagus is investigated. Inclusion of an active unspecific immunotherapy to the schedule of combined treatment of patients with cancer of stomach involving esophagus increased the 5-year survival rate from 34.1% to 54.6% ( $P>0.05$ ). The survival of esophageal cancer patients subjected to the same therapy proved to be lower in comparison with the control group (12.02% and 25.02%, respectively). An adoptive immunotherapy with transplantation of autologous bone marrow preincubated with thymic polipeptides in vitro failed to improve the efficacy of the combined treatment of patients with cancer of esophagus and cancer of stomach involving esophagus.*

**Key Words:** cancer of esophagus, cancer of stomach involving esophagus, combined treatment, immunotherapy, thymic polipeptides, survival.