

УДК 618.141-08-039.73

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ  
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ**

*С.А. Мукашева, Т.А. Сарымсакова, Г.У. Асымбекова, Н.Р. Мухамеджанова*

Проведено исследование эпигаллата и индинола, применяемых в качестве таргетной терапии. Отмечено существенное снижение развития рецидива гиперплазий эндометрия при их применении.

*Ключевые слова:* гиперплазия эндометрия; индинол; эпигаллат.

**CLINICAL-IMMUNOLOGIC RESULTS OF TARGET THERAPY  
FOR AN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN WITH THE HYSTEROMYOMA**

*S.A. Mukasheva, T.A. Sarymsakova, G.U. Asymbekova, N.R. Muhamedzhanova*

The article conducts the research of an epigallat and indinol, applied as target therapy. Essential depression of development of the relapse hyperplasia of endometrium for their use is noted.

*Keywords:* endometrial hyperplasia; indinol; epigallat.

Доброкачественные гормонозависимые образования матки относятся к числу наиболее распространенных заболеваний женской репродуктивной системы. Наиболее часто они развиваются в репродуктивном и пожилом возрасте, однако в ряде случаев – и у молодых женщин [1]. В большем числе случаев миома матки сочетается с гиперплазией эндометрия и имеет высокую медико-социальную значимость.

Природа данных образований определяет основной подход к их лечению – коррекцию нарушений гормональной регуляции [2, 3]. Однако этот подход дает достаточные клинические результаты далеко не во всех случаях, он также не лишен побочных негативных эффектов. В связи с этим разработка и клиническое внедрение негормональных методов лечения продолжается.

Ряд таких подходов объединяется термином “таргетная терапия”, которая включает, в частности, применение препарата “Индинол” (индолкарбинол) или его сочетания с эпигаллатом.

Он изменяет метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита (2-ОНЕ 1). Индолкарбинол нормализует гормональный баланс, оказывает антипролиферативные эффекты и стимулирует апоптоз. Индолкарбинол способен нормализовать метаболизм эстрогенов путем усиления синтеза 2-гидроксид-

эстрадиола, обладающего защитным действием на гормоночувствительные ткани [4].

Сочетание антиэстрогенной и антипролиферативной активности индолкарбинола позволяет сделать предположение о его эффективности при лечении и профилактике гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы. Показано, что органами-мишенями индолкарбинола могут быть молочная железа, миометрий, эндометрий и другие гормонозависимые ткани. Высокая клиническая эффективность индолкарбинола как фармакологического корректора гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях подтверждена в ряде экспериментальных и клинических исследований [5, 6].

При наличии сходных нарушений гормональной регуляции у женщин отмечаются заведомо различные реакции эндо- и миометрия – у одних развиваются доброкачественные и далее злокачественные опухолевые образования, а у других опухолевого роста не наблюдается [7]. Одним из факторов, способствующих развитию гиперпластических процессов, могут быть нарушения негормональных механизмов клеточного роста – цитокиновых, активность которых находится под контролем системы иммунитета. Данные процессы взаимосвязаны, и реакции иммунной системы на гиперпластические процессы, как мы полагаем,

могут до определенной степени контролироваться таргетной терапией.

В комплекс клинических результатов лечения гиперпластических процессов эндометрия входят изменения качества жизни [8]. Динамика этого параметра может быть расценена как интегрирующий показатель эффективности терапии [9].

Цель исследования – комплексный анализ клиничко-иммунологических результатов и динамики качества жизни при таргетной терапии гиперплазии эндометрия.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 49 больных с гиперплазией эндометрия (в том числе 32 – с железистой гиперплазией и 17 – с полипами эндометрия), среди которых были выделены группа сравнения (традиционная консервативная терапия), в которую включены 24 пациентки (49,0 %) и основная группа – 25 женщин (51,0 %).

**Критерии включения в исследование:** возраст от 25 до 45 полных лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании; диагноз миомы матки или гиперплазии эндометрия, установленный в объективном комплексном исследовании, проведенном согласно действующим клиническим стандартам, и верифицированный морфологически; осуществление полного лечения, согласно стандартам и разработанному протоколу исследования.

**Критерии исключения из исследования:** возраст моложе 25 и старше 45 полных лет; отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе кроме анализа и интерпретации полученных данных; отсутствие репродуктивной функции; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной, репродуктивной систем, онкологической патологии и др.), не позволяющих в полном объеме выполнить обследование и лечение; наличие противопоказаний к применению избранных методов лечения; наличие острых инфекционных заболеваний, ЗППП или обострения хронических на момент первичного обследования или в ходе лечения (таблица 1).

Контрольную группу составили 35 женщин в возрасте от 25 до 45 лет, у которых при тщательном клиническом обследовании не было выявлено признаков опухолевых образований любой локализации, добровольцы.

В основной группе эпигаллат применялся в сочетании с индиолом по 2 капсулы эпигаллата и 2 капсулы индиола 2 раза в день в течение 6 месяцев.

В качестве критериев клинического исследования были выбраны:

- частота и сроки развития рецидивов;

- частота осуществления гистерэктомии;
- в качестве критерия объективизации одного из возможных механизмов – результаты иммунологического исследования.

Таблица 1 – Общая и клиническая характеристика больных гиперплазией эндометрия

Возрастная категория, лет	Абс. число обследованных, n = 49	%
25–30	3	6,1
31–35	8	16,3
36–40	16	32,7
41–45	22	44,9
Средний возраст: 40,5 ± 1,3		
Анамнез и сопутствующая генитальная патология		
- наличие эндометриоза в семейном анамнезе	3	6,1
- наличие аборт	6	12,2
- воспалительные заболевания	17	34,7
- отсутствие или малое количество родов (1)	31	63,3
- первичное бесплодие	4	8,2
- патология яичников	7	14,3
Патологические кровотечения	35	71,4

Определялись следующие кластеры лимфоцитов с использованием диагностикумов:

CD3+ – зрелые Т-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07746);

CD4+ – Т-хелперы (Beckman Coulter, № A07750);

CD8+ – Т-супрессоры и киллеры (Beckman Coulter, № A07757);

CD3-CD56+CD16+ – натуральные киллеры (Beckman Coulter, № A07735);

CD3+CD56+CD16+ – НКТ-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07415);

CD19+ – В-лимфоциты (Beckman Coulter, № 6603859).

Определялось содержание следующих цитокинов: IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, ФНО-α.

Для определения КЖ у обследованных больных была избрана наиболее распространенная методика SF-36 с использованием русифицированного опросника [10].

Статистический анализ полученных численных результатов был осуществлен с использованием параметрического метода (с использованием критерия Стьюдента) после получения положительных результатов проверки нормальности распределения и равенства дисперсий во всех выделенных (сравниваемых) группах. В качестве уровня статистической значимости принят  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Данные о частоте развития рецидива за период исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота развития рецидива гиперплазии эндометрия за период проспективного наблюдения

Показатель	Клиническая группа			
	сравнения, n = 24		разработанной терапии, n = 25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Частота развития рецидива	8	33,3	2	8,0*

Примечание. \* – различия показателя между группами статистически значимы,  $p < 0,05$

Как видно из представленных данных, при традиционной терапии рецидив развился в 1/3 случаев, а при использовании индинола и эпигаллата данный показатель был вчетверо меньшим ( $p < 0,05$ ).

Наличие рецидива в срок менее 6 месяцев от начала лечения имело место только в группе традиционной консервативной терапии. В основной группе сроки развития рецидивов составили 11 месяцев и 27 месяцев (в среднем 19 месяцев),

в группе сравнения средний срок развития рецидива составил  $9,2 \pm 1,1$  месяца, что вдвое меньше.

Таблица 3 – Частота гистерэктомии в сравниваемых группах больных, получавших традиционное лечение и с использованием индинола и эпигаллата

Показатель	Клиническая группа			
	сравнения, n = 24		разработанной терапии, n = 25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Частота гистерэктомии	6	25,0	1	4,0*

Примечание. \* – различия показателя между группами статистически значимы,  $p < 0,05$

В результате при применении индинола и эпигаллата удалось значительно снизить частоту гистерэктомии. У больных группы сравнения она была проведена в четверти случаев – в результате развития рецидива и малоэффективности лечения. При применении разработанного способа данный показатель составил только 4,0 %, т. е. оперативное лечение проведено лишь у одной женщины со сроком развития рецидива 9 месяцев (таблица 3).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика показателей клеточного звена иммунной системы у больных с гиперплазией эндометрия в результате поведенного лечения

Показатель	Контроль, n = 35	Больные с гиперплазией эндометрия, n = 49		
		исход	град. терапия, n = 24	разработ. терапия, n = 25
Лимфоциты общ., $10^9/\text{л}$	$2,12 \pm 0,17$	$2,17 \pm 0,19$	$2,04 \pm 0,18$	$2,21 \pm 0,20$
CD3+, $10^9/\text{л}$	$1,45 \pm 0,11$	$1,41 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,11$	$1,49 \pm 0,13$
CD3+, %	$68,4 \pm 3,2$	$65,0 \pm 3,3$	$65,2 \pm 3,4$	$67,4 \pm 3,5$
CD4+, $10^9/\text{л}$	$0,93 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,06$
CD4+, %	$43,9 \pm 2,8$	$35,7 \pm 2,4^*$	$37,7 \pm 2,7$	$41,6 \pm 3,0$
CD8+, $10^9/\text{л}$	$0,35 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,02$
CD8+, %	$16,5 \pm 1,2$	$17,5 \pm 1,4$	$19,1 \pm 1,6$	$15,4 \pm 1,3$
CD19+, $10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,24 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$
CD19+, %	$13,7 \pm 0,9$	$10,6 \pm 0,7^*$	$11,8 \pm 0,9$	$12,2 \pm 0,9$
CD4+/CD8+	$2,66 \pm 0,16$	$2,04 \pm 0,13^*$	$1,97 \pm 0,13^*$	$2,71 \pm 0,18^{@}$
CD3-CD56+CD16+, $10^9/\text{л}$	$0,18 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$
CD3-CD56+CD16+, %	$8,5 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,4^*$	$6,9 \pm 0,5^*$	$7,2 \pm 0,5$
CD3+CD56+CD16+, $10^9/\text{л}$	$0,15 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,01$
CD3+CD56+CD16+, %	$7,1 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,3^*$	$5,9 \pm 0,3^*$	$5,9 \pm 0,3^*$

Примечания. \* – различия с показателем контроля статистически значимы,  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ;

@ – различия с исходом статистически значимы,  $p < 0,05$ ;

° – различия между группами традиционной и разработанной терапии статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Таблица 5 – Сравнительная характеристика содержания иммунорегуляторных цитокинов у больных с гиперплазией эндометрия в результате поведенного лечения

Показатель	Контроль, n = 35	Больные с гиперплазией эндометрия, n = 49		
		исход	трад. терапия, n = 24	разработ. терапия, n = 25
IL-2, пг/мл	17,5 ± 1,4	28,3 ± 2,4*	37,1 ± 3,3**@	29,2 ± 2,6*
IL-6, пг/мл	11,4 ± 0,9	17,8 ± 1,5*	16,5 ± 1,5*	13,3 ± 1,2@
IL-8, пг/мл	63,5 ± 4,2	40,6 ± 2,9*	37,7 ± 2,8*	51,6 ± 3,8*@°
IL-10, пг/мл	8,6 ± 0,6	9,9 ± 0,7	9,4 ± 0,7	9,3 ± 0,7
ФНО-α, пг/мл	26,9 ± 1,9	36,1 ± 2,7*	35,3 ± 2,8*	28,6 ± 2,3@

Примечание. \* – различия с показателем контроля статистически значимы,  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ;

@ – различия с исходом статистически значимы,  $p < 0,05$ ;

° – различия между группами традиционной и разработанной терапии статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Иммунологическая характеристика обследованных в сравнительном плане в зависимости от проводимого лечения представлена в таблицах 4 и 5.

У обследованных пациенток с гиперплазией эндометрия не было зарегистрировано существенных различий содержания в крови лимфоцитов ни в исходе, ни на фоне проведения лечения в обеих клинических группах. Абсолютное содержание CD3+ при проведении разработанной терапии было несколько выше, чем при традиционной, хотя относительные значения показателя практически не различались.

В ходе лечения были нивелированы различия с контролем по содержанию CD4+ лимфоцитов при применении разработанной терапии. В отличие от исходных показателей в ходе лечения отсутствовали достоверные различия по относительному числу клеток данного кластера дифференцировки. В отношении содержания CD8+ отмечались лишь тенденции к нормализации при использовании разработанного способа лечения.

В обеих подгруппах были нивелированы достоверные различия содержания CD19+ с контролем как по абсолютному, так и по относительному значению, однако тенденции к нормализации были более выражены при применении разработанного способа лечения.

Достоверное снижение иммунорегуляторного индекса, имевшее место при исходном обследовании, в ходе традиционной терапии усугубилось. После проведенного курса лечения в этой группе степень различия с показателем у здоровых лиц достигла 25,8 % ( $p < 0,05$ ). При проведении разработанного способа лечения, напротив, средняя величина показателя возросла и превысила уровень, характерный для контрольной группы. Различия с исходным уровнем

не достигли 32,7 %, а с группой традиционной терапии – 37,4 % ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Не было существенных различий в динамике содержания натуральных киллеров, по отношению показателю отмечалось нивелирование достоверных различий с контролем в основной группе. Содержание Т-киллеров в обеих группах обследованных пациенток относительно контроля оставалось сниженным.

Как в исходе, так и при использовании обоих методов лечения, различий между группами по уровню ИТМЛ не было.

Таким образом, умеренные величины различий показателей клеточного иммунитета в данной категории больных со здоровыми лицами сопровождалась также их минимальной динамикой в отношении исходных уровней в обеих группах лечения.

В отношении содержания IL-2 в крови динамика отмечалась только при проведении традиционной терапии. Она была направлена на дальнейшее повышение показателя как относительно исходного, так и тем более в сравнении с контролем. Степень превышения показателя над уровнем у здоровых лиц составила после курса лечения 112,0 % ( $p < 0,01$ ). При проведении разработанной терапии различий между показателем в исходном периоде и в ходе лечения не было.

Содержание IL-6 имело тенденцию к снижению относительно зарегистрированного в исходном состоянии превышения над контролем. Степень снижения его в группе применения разработанной терапии составила 25,3 % ( $p < 0,05$ ).

Концентрация IL-8 в крови при обследовании в исходном периоде была достоверно снижена на 36,1 % ( $p < 0,05$ ). Тенденция к уменьшению параметра сохранялась и в ходе традиционной терапии. Различия с контролем в этот срок достигли 46,0 %

Таблица 6 – Динамика качества жизни у больных с гиперплазией эндометрия в зависимости от проводимого лечения (согласно результатам с использованием опросника SF-36)

Показатель	Контроль, n = 35	Больные с гиперплазией эндометрия, n = 49		
		исход	трад. терапия, n = 24	разработ. терапия, n = 25
ФА	83,3 ± 4,2	78,8 ± 4,0	72,4 ± 3,8	76,6 ± 3,9
РФ	81,5 ± 4,6	75,3 ± 4,3	70,9 ± 4,5	75,8 ± 4,7
ТБ	80,4 ± 4,3	71,8 ± 3,9	70,7 ± 3,9	74,4 ± 4,1
ОЗ	82,8 ± 4,7	74,2 ± 4,3	70,4 ± 4,2	78,1 ± 4,5
ЖС	79,7 ± 3,3	75,0 ± 3,1	71,7 ± 3,1	78,6 ± 3,3
СА	81,0 ± 4,1	82,0 ± 4,2	76,4 ± 4,0	79,8 ± 4,1
РЭ	76,7 ± 4,3	64,5 ± 3,7*	64,7 ± 3,8*	71,8 ± 4,1
ПЗ	78,9 ± 3,9	81,2 ± 4,1	76,0 ± 3,9	77,7 ± 3,9
СС	74,3 ± 2,8	75,3 ± 2,9	74,0 ± 2,9	80,5 ± 3,1

Примечание. \* – Различия с показателем контроля статистически значимы,  $p < 0,05$ .

( $p < 0,05$ ). В то же время разница с контролем по данному параметру при проведении разработанной терапии составила только 18,7 %, превышение над исходным значением – 27,1 %, а над показателем в группе традиционной терапии – 36,9 % ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Не было зарегистрировано никаких существенных различий по содержанию IL-10 в крови у больных с гиперплазией эндометрия.

Содержание ФНО в ходе традиционной терапии у больных с гиперплазией эндометрия оставалось достоверно повышенным на 31,2 % ( $p < 0,05$ ), при разработанном лечении отмечалась динамика к нормализации, достоверная по отношению к исходу (на 28,0 %,  $p < 0,05$ ).

В целом результаты анализа показателей иммунной системы у больных с гиперплазией эндометрия в ходе лечения свидетельствовали о наличии большей роли гуморальных, фагоцитарных и цитокиновых механизмов при развитии заболевания и большей степени их коррекции за счет использования разработанного способа в сравнении с клеточными механизмами.

В таблице 6 представлены данные, характеризующие показатели качества жизни и его изменения в результате лечения больных с гиперплазией эндометрия.

При гиперплазии эндометрия различия с контрольной группой по показателю качества жизни имели небольшой уровень статистической значимости.

Достоверными они оказались только по одному параметру – роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности – и только в исходе исследования, а также в группе традиционной

консервативной терапии (на 16,0 и 15,6 %, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Существенных различий между группами лечения в данном случае выявлено не было, хотя была достигнута практическая нормализация среднего значения показателя РЭ в группе применения таргетной терапии.

**Обсуждение полученных результатов.** Консервативная терапия является основным подходом к лечению гиперплазии эндометрия. Во всех случаях она начинается с применения гормональных препаратов. В то же время, в 10–15 % случаев лечение оказывается неэффективным или недостаточно эффективным [11]. Зачастую при наличии рецидивирующего течения гиперплазии возникает показание к оперативному лечению, значительно увеличивающему стоимость пролеченного случая и снижающему качество жизни [12].

В первую очередь, использование таргетной терапии позволяет снизить риск рецидива заболевания [13], что в полной мере проявилось в результатах нашего исследования.

У большинства пациенток с гиперплазией эндометрия нами были выявлены нарушения со стороны иммунной системы, выразившиеся в изменениях баланса содержания цитокинов с про- и противовоспалительным и противоопухолевым эффектом, а также в изменениях состава популяций Т-лимфоцитов. Было отмечено уменьшение содержания клеток с противоопухолевой активностью, что может свидетельствовать об увеличенном риске развития не только доброкачественных, но и злокачественных новообразований [14].

В результате применения индинола в сочетании с эпигаллатом было выявлено уменьшение

зарегистрированных до начала терапии отклонений показателей иммунного статуса от средних величин в группе практически здоровых женщин. Данная тенденция не была характерна для группы сравнения, в которой применялась традиционная гормональная терапия. Эти данные совпадают с результатами ряда авторов о наличии у таргетной терапии способности снижать риск развития злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы [15].

В то же время существенного влияния наличия гиперплазии эндометрия на качество жизни, по крайней мере, в общей группе обследованных женщин не было зарегистрировано. Увеличение клинической эффективности лечения отразилось только на уменьшении степени нарушений по шкале “Роль эмоциональных проблем в нарушении жизнедеятельности” (РЭ).

В целом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у сочетания “индинол – эпигаллат” широкого комплекса позитивных клинических эффектов у больных гиперплазией эндометрия.

#### Литература

1. Биштави А.Х. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / А.Х. Биштави, И.Б. Манухин, Ю.Ю. Табакман // Проблемы репродукции. 2010. № 6. С. 52–58.
2. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis / I.D. Gallos et al. // Am J Obstet Gynecol. 2010. Vol. 203. № 6. P. 547e1–547e10.
3. Landrum L.M., Zuna R.E., Walker J.L. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer // Clinical Gynecologic Oncology. Eight edition: Elsevier, 2012. P. 123–129.
4. Koskas M., Uzan J., Luton D., Rouzier R., Darai E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis // Fertil Steril. 2014 Mar; 101 (3):785–794.
5. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers // Obstet Gynecol. 2012. Nov; 120 (5):1160–1175.
6. Киселев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. Димитрейд график Групп, 2005. 346 с.
7. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 532 с.
8. Идрисова Э.А. Сочетание гиперпролиферативных заболеваний матки и молочных желез: возможности таргетной терапии / Э.А. Идрисова, О.Х. Бадгоева, Р.С. Власов и др. // Проблемы репродукции: материалы IV междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Спец. вып. 2010. С. 186–187.
9. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова. М., 2009. 48 с.
10. Deligdisch L. Endometrial Hyperplasia and Endometrial Adenocarcinoma // The uterus; Eds. Altchek A., Deligdisch L. Springer-Verlag, 2006. P. 84–101.
11. Takreem A., Danish N., Razaq S. Incidence of endometrial hyperplasia in 100 cases presenting with polymenorrhagia/menorrhagia in perimenopausal women // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2009. Apr-Jun; 21 (2):60–63.
12. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection // Medical Care. 1992. Vol. 30. P. 473–483.
13. Сидорова И.С. Возможности применения препаратов Индинол и Эпигаллат при сочетании миомы матки и аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Н.В. Карасева // Медицинский вестник. 2008. № 24–25. С. 11.
14. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // J. Minim Invasive Gynecol. 2012 Sep-Oct; 19 (5): 562–571.
15. Khan H., Gucalp R., Shapira I. Evolving Concepts: Immunity in Oncology from Targets to Treatments // J. Oncol. 2015; 2015:847383.