

*А.М. Беляев<sup>1,3</sup>, И.А. Балдуева<sup>1</sup>, Г.Г. Прохоров<sup>1</sup>, Д.Г. Прохоров<sup>2</sup>, Н.В. Емельянова<sup>1</sup>*

## **Иммунологические изменения у пациентов со злокачественными новообразованиями после криогенной и ультразвуковой абляции опухоли**

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России,

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России,

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**Исследования на экспериментальных моделях животных и клинические исследования свидетельствуют о том, что криодеструкция опухолевого очага приводит к активации противоопухолевого иммунитета. Систематическое малоинвазивное хирургическое воздействие на первичную опухоль или ее метастазы, вызывающие выраженный иммунный ответ, становится актуальной задачей современной онкологии.**

**Ключевые слова:** иммунология, онкоиммунология, криохирургия, криотерапия, криоабляция, ультразвуковая абляция

Малоинвазивные технологии, к числу которых относятся радиочастотная и лазерная абляция, фотодинамическая терапия, криодеструкция и ультразвуковое сфокусированное воздействие, применяются при лечении злокачественных заболеваний [2, 3, 16]. Изначально щадящая тактика использовалась в паллиативном лечении больных [27], однако, область их применения к настоящему времени расширилась. Операционная травма при хирургическом лечении онкологических пациентов является фактором, который способен вызывать существенные сдвиги в иммунологическом статусе пациентов. Изучение последствий малоинвазивных вмешательств позволяет наблюдать последствия подавления опухолевого роста в условиях минимальных побочных эффектов. Описана активация иммунной системы после локального воздействия на опухоль с последующим регрессом оставшейся части опухолевой ткани, которая не подвергалась вмешательству [15, 16, 33], что послужило причиной активного изучения иммунологических сдвигов при малоинвазивном лечении онкологических больных [1, 18]. Радиочастотная абляция применяется чаще других способов и изучению ее эффективности посвящены многочисленные исследования [5, 10, 13, 30]. В отличие от методов высокотемпературной деструкции опухоли, криогенный и ультразвуковой способы не вызывают формирования коагуляционного некроза, и

биологические последствия таких вмешательств имеют специфические черты, обзор которых представлен в данной работе.

Криогенные технологии основаны на разрушении ткани с использованием низких температур от -40 до -196 °С [2, 16], и история их внедрения в медицинскую практику хорошо известна [4, 29]. Метод применяется сегодня для лечения новообразований печени, рака молочной и предстательной железы, рака почки, легкого, базально-клеточного рака кожи и меланомы, а также ряда других онкологических заболеваний [2, 6, 20, 22, 35, 46]. Важным этапом в развитии этой технологии стало начало использования ультразвуковых методов визуализации для контроля за проведением чрезкожной криодеструкции [2] и создание тонких малоинвазивных зондов [22].

Механизм криогенного разрушения тканей включает механическое повреждение клеток и тканевых структур кристаллами льда [8], развитие гиперосмолярности, дезагрегацию коллоидной среды с изменением ее объема и разрывом клеточных мембран, тромбозом микроциркуляторного русла и последующими некрозом зоны криодеструкции [8, 16]. Если при высокотемпературной абляции коагуляционный некроз формируется в момент выполнения процедуры, то отличительной особенностью низкотемпературного воздействия является то, что после замораживания и последующего отогревания тканей локальное кровообращение и жизнедеятельность клеток восстанавливаются и сохраняются в течение суток [2, 16, 45]. В этот период происходит активация апоптоза не только в зоне прямой криодеструкции, но и в прилежащих тканях, которые не подверглись прямому криогенному воздействию, и зона крионекроза прогрессивно расширяется [2].

Способность криогенного разрушения опухоли вызывать системный иммунный противоопухолевый ответ, были получены еще в ранних исследованиях [24, 25]. Этот факт подтвердили также недавние работы, свидетельствующие о

том, что апоптотические клетки могут активировать иммунный ответ [48]. В то же время, в некоторых экспериментальных работах был описан эффект иммуносупрессии после применения криодеструкции [16]. Причина расхождений выяснилась позже: большое количество клеток в состоянии апоптоза и обширные зоны некроза способны оказывать иммуносупрессирующее действие, в то время как в других случаях необходимая, но не чрезмерная масса некротических клеток запускает процессы иммуностимуляции [35]. Естественная абсорбция опухолевой ткани способствует формированию противоопухолевого эффекта, связанного с иммунным ответом [16, 35], изучение которого стало актуальной задачей современной онкологии [9, 16, 45].

Важно, что антигенные свойства белковых соединений сохраняются после криогенной деструкции [28]. При этом происходят количественные и качественные изменения опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА) на поверхности опухолевых клеток: например, после замораживания наблюдается увеличение количества концевых последовательностей антигенных детерминант путем разрыва молекул с большой молекулярной массой и повышение доступности антигенных детерминант клеткам иммунной системы [32]. Также отмечено значительное повышение после криодеструкции уровня ОАА в периферической крови [38]. Захват ОАА фагоцитами [17] приводит к индукции специфического иммунного ответа, который заключается в активации специфических Т-лимфоцитов и продукции антител [32]. Молекулярные механизмы иммунного ответа на криодеструкцию изучаются [33].

В экспериментальных работах были получены данные о секреции цитокинов в ответ на криодеструкцию опухоли. В исследовании M. Sabel и соавт. криоабляция приводила к значительному повышению уровня  $IFN\gamma$ , TNF, IL-6 и IL-12 в периферической крови в течение нескольких часов после вмешательства; при этом уровень IL-10 не увеличился [34].

M. den Brok и соавт. показали влияние криогенного разрушения опухолевой ткани на активацию клеточного звена иммунитета: на экспериментальной модели меланомы в лимфоузлах, дренирующих опухоль, было продемонстрировано увеличение количества нагруженных антигеном дендритных клеток (ДК) и их созревание [11]. Используя экспериментальную модель рака молочной железы, M. Sabel и соавт. установили, что криодеструкция приводит к повышению уровня цитокинов, продуцируемых Th1 (Т-хелперы 1-го типа) и к усилению цитотоксичности NK клеток, а также защищает от повторной прививки опухоли [34]. Дальнейшие

исследования продемонстрировали, что криогенное воздействие приводит к увеличению не только абсолютного количества Т-лимфоцитов периферической крови, но и фракции опухоль-специфических Т-клеток, о чем свидетельствует увеличение продукции  $IFN\gamma$ . Однако, исследование с использованием метода проточной цитометрии показало референсные значения в соотношении CD4+ или CD8+ Т-лимфоцитов [36]. M. Li и соавт. на экспериментальных моделях крыс отметили значительное повышение количества лимфоцитов, особенно CD3+ и CD4+ Т-клеток между 1-м и 14-м днем после криоабляции. Кроме того, эта группа исследователей обнаружила увеличение соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов в крови лабораторных животных [21].

Регресс опухоли после локальной криодеструкции описан в ранних работах S. Tanaka и N. Shinohara [39]; инволюция отдаленных метастазов, связанная с иммунным ответом, представлена R. Ablin [9].

S. Osada и соавт. описали случаи ингибирования роста неоперабельной опухоли печени после криохирургического лечения. Было показано, что пациенту в возрасте 61 года в связи с рецидивом заболевания была проведена чрезкожная криоабляция метастазов опухоли двенадцатиперстной кишки. После 9 процедур криодеструкции метастатических очагов в печени размеры и количество которых не подверглись малоинвазивному криогенному воздействию, заметно уменьшились. У пациента не наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 21 мес. после операции. Эти же авторы описывают пациента в возрасте 64 лет, страдающего раком желудка с метастазами в печень после гастрэктомии. После 2-х операций чрезкожной криоабляции авторы зарегистрировали уменьшение размеров метастазов печени, не подвергавшихся лечению [26].

T. Si и соавт. исследовали уровень цитокинов в периферической крови 20 больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования заболевания, перенесших криоабляцию. Через 4 нед. после криохирургического вмешательства было обнаружено значительное повышение уровней TNF- $\alpha$  и  $IFN\gamma$ , а также увеличение соотношения Th1/Th2. Изменения уровней интерлейкинов - IL-4 или IL-10 не выявлено. Опухоль-специфический Т-клеточный ответ был подтвержден с помощью их цитолитической активности против клеток линии LNCaP [37]. Кроме того, S. Sumida зарегистрировал специфический гуморальный иммунный ответ, который заключался в увеличении уровня противоопухолевых антител у пациентов после криодеструкции опухолей [38].

Особый интерес представляют исследования, в которых авторы использовали криогенное воздействие и последующее хирургическое удаление опухоли в сочетании с иммунотерапией аутологичной противоопухолевой вакциной [7]. У 22 пациенток (группа 1) с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) была проведена криофиксация опухоли с дальнейшим выполнением мастэктомии по Холстеду. Из образца опухолевой ткани готовили противоопухолевую вакцину и через 3-4 нед. после оперативного вмешательства проводили вакцинацию (3 вакцинации еженедельно). В другую группу (группа 2) были включены 32 больные раком молочной железы (РМЖ), которые подверглись хирургическому лечению с предварительной криофиксацией опухоли, но без вакцинации; контрольную группу составили больные РМЖ, перенесшие только хирургическое вмешательство. При определении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии и сравнении показателей до и после лечения достоверных статистических изменений выявлено не было. При этом в 1-й группе пациенток отмечалась тенденция к увеличению количества CD3+ Т-клеток ( $p = 0,09$ ) и CD4+ Т-хелперов ( $p = 0,07$ ). Изменения количества других субпопуляций Т-лимфоцитов, NK-клеток и В-лимфоцитов, а также концентрации иммуноглобулинов в периферической крови не наблюдалось. Однако у пациентов, перенесших введение противоопухолевой вакцины после криогенного воздействия, была выявлена специфическая реакция на компоненты вакцины, которая проявлялась в виде реакции гиперчувствительности замедленного типа. Также у 6 пациенток была выявлена реакция преципитации (метод радиальной диффузии), которая показала наличие специфического гуморального иммунного ответа на вакцину у этой категории больных [7]. Важно, что иммунный ответ был зарегистрирован в тех случаях, когда криогенное воздействие выполнялось неоднократно, с интервалами между процедурами продолжительностью от 3-х до 5-ти недель. При этом противоопухолевый иммунный ответ формируется медленно, клиническая эффективность отсрочена в сравнении с цитостатической терапией [42].

Ультразвуковая сфокусированная абляция является еще одним методом малоинвазивного хирургического вмешательства. Этот метод используют при лечении РМЖ, рака печени, поджелудочной железы, почек, костей, предстательной железы и опухолей мягких тканей, его эффективность является предметом специальных исследований [16, 19, 23]. Принцип использования ультразвуковых волн в качестве инструмента для малоинвазивного хирургического вмеша-

тельства – фокусировка акустической энергии, которая вызывает вибрацию ткани и ее нагревание до температуры более  $60^{\circ}\text{C}$ , что приводит к коагуляционному некрозу [14, 40, 45]. Также дополнительным механизмом, обеспечивающим механическую деструкцию, является акустическая кавитация, которая заключается в повреждении тканей путем расширения и сжатия [44]. Это вызывает коллапс митохондрий, эндоплазматической сети, а также ядерных и клеточных мембран [19]. Как и при других малоинвазивных методах, при ультразвуковой сфокусированной абляции некроз ткани может приводить к повышению уровня «свободных» ОАА и активации противоопухолевого иммунного ответа, для оценки которого проводились экспериментальные и клинические исследования.

В экспериментальных исследованиях J. Deng и соавт. изучали вакцину на основе дендритных клеток (ДК), нагруженных клеточным лизатом, который был получен из опухолевых клеток после ультразвукового воздействия или из интактных опухолевых клеток [12]. Хотя увеличения выживаемости подопытных животных не наблюдалось, опухолевый рост у них был снижен, и результаты определения IFN- $\gamma$  методом ELISpot (метод оценки специфического иммунного ответа) продемонстрировали увеличение активности CD8+ спленоцитов. Эти лабораторные данные свидетельствовали об активации костномозговых ДК при инкубации с опухолевым лизатом и усилении лизиса опухолевых клеток спленоцитами, полученными от животных, перенесших ультразвуковое вмешательство [47].

В клиническом исследовании F. Wu и соавт. показана экспрессия белков теплового шока HSP-70 на мембранах клеток после ультразвуковой абляции [44]. Этот сигнал опасности может играть роль в запуске иммунного ответа, однако, более значимыми для оценки эффективности данного метода в отношении активации противоопухолевого иммунитета являются изменения со стороны клеток иммунной системы. Так, в исследовании X. Wang и J. Sun с участием 15 пациентов, страдающих раком поджелудочной железы, после ультразвукового воздействия на ткань опухоли отмечалось увеличение количества NK-клеток в периферической крови, однако фенотип этих клеток не определялся [41]. Есть данные о повышении количества Т- и В-лимфоцитов в опухоли у больных с РМЖ, перенесших ультразвуковую абляцию опухоли [23]. Было описано увеличение количества периферических Т-лимфоцитов после процедуры, но, вместе с тем, не было отмечено признаков активации противоопухолевого иммунного ответа [31, 41, 43]. Более того, G.J.L.H. VanLeenders

и соавт. обнаружили утрату экспрессии опухолевого антигена в области повреждения после ультразвуковой абляции при раке предстательной железы [40]. В обсуждении выдвигается гипотеза, что это может привести к снижению распознавания опухоли с помощью антиген-специфических Т-клеток. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы определить, является ли метод ультразвуковой абляции применимым для эффективной индукции Т-клеточного иммунитета в клинической практике.

В настоящее время становится понятным, что криогенный и ультразвуковой метод абляции различаются по механизму действия на клетки опухоли, и прямое сравнение их эффективности может казаться некорректным. Однако представленные данные свидетельствуют о большей изученности эффектов низкотемпературного воздействия. Криодеструкция опухоли сопровождается более убедительным противоопухолевым иммунным ответом, в том числе, специфическим, который может оказывать положительное влияние на клиническое течение онкологического заболевания. В этом плане представляет особый интерес технология многократной малоинвазивной чрескожной пункционной криодеструкции, основанная на применении нового отечественного оборудования, которое успешно применяется в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова при лечении локальных и диссеминированных форм онкологических заболеваний.

Таким образом, не вызывает сомнения, что малоинвазивные хирургические технологии занимают все большее место в клинической практике, дополняя возможности комплексного лечения онкологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балдуева И.А. Иммуноterapia злокачественных новообразований: взгляд в будущее // Аллергол. и иммунол. – 2014. – Т. 15. – № 4. – С. 266–268.
2. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 3. – С. 317–322.
3. Егоренков В.В. Лечение злокачественных опухолей печени с применением методов локальной деструкции (химическая абляция, радиочастотная абляция, криодеструкция) // Практич. онкол. – 2008. – Т. 9. – № 4. – С. 202–208.
4. Кандель Э.И. Криохирургия. – М.: Медицина, 1974. – 303 С.
5. Носов А.К., Балдуева И.А., Самарцева, Е.Е. и др. Изменение иммунного статуса у пациентов с почечно-клеточной карциномой при радиочастотной абляции // Вопр. онкол. – 2014. – Т. 6. – С. 736–740.
6. Прохоров Д.Г., Школьник М.И., Карелин М.И. Криохирургическое лечение рака предстательной железы: современное состояние проблемы // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57. – № 6. – С. 707–715.
7. Тащев Р.К., Абраменко И.В., Шляховенко В.А. и др. Влияние криодеструкции с аутовакцинацией на некоторые параметры клеточного и гуморального иммунитета больных раком молочной железы // Онкол. – 2006. – Т. 8. – № 1. – С. 61–64.
8. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Цыганов Д.И. и др. Современная концепция разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции // Гуманитарный вестник. – 2013. – Т. 12. – С. 1–19.
9. Ablin R.J. The current status and the prospect for cryoimmunotherapy // Low temperature medicine. – 2003. – Vol. 29. – № 2. – P. 46–49.
10. de Baère T., Aupérin A., Deschamps F. et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: Experience in 566 patients with 1037 metastases // Annals of Oncology. – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 987–991.
11. den Brok M.H., Suttmuller R.P., Nierkens S. et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity // British Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 95. – № 7. – P. 896–905.
12. Deng J., Zhang Y., Feng J., Wu F. Dendritic cells loaded with ultrasound-ablated tumour induce in vivo specific antitumour immune responses // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2010. – Vol. 36. – № 3. – P. 441–448.
13. Feng Q., Chi Y., Liu Y. et al. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies // Journal of cancer research and clinical oncology. – 2015. – Vol. 141. – № 1. – P. 1–9.
14. Fischer K., Gedroyc W., Jolesz F.A. Focused ultrasound as a local therapy for liver cancer // Cancer Journal. – 2010. – Vol. 16. – № 2. – P. 118–124.
15. Gravante G., Sconocchia G., Ong S.L. et al. Immunoregulatory effects of liver ablation therapies for the treatment of primary and metastatic liver malignancies // Liver International. – 2009. – Vol. 29. – №1. – P. 18–24.
16. Haen, S.P., Pereira P. L., Salih H. R. et al. More than just tumor destruction: Immunomodulation by thermal ablation of cancer // Clinical and Developmental Immunology. – 2011. – Vol. 20. – № 11. – P. 1–19.
17. Hoffmann N.E., Coad J.E., Huot C.S. et al. Investigation of the mechanism and the effect of cryoimmunology in the Copenhagen rat // Cryobiology. – 2001.- Vol. 41. – P. 59–69.
18. Jiang T., Zhou C. The past, present and future of immunotherapy against tumor // Translational lung cancer research. – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 253–264.
19. Kennedy J.E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours // Nature Reviews Cancer. – 2005. – Vol. 5. – № 4. – P. 321–327.
20. Korpan N.N. Basics of cryosurgery / N.N. Korpan, Wien; New-York: Springer, – 2001. – 260 P.
21. Li M., Zhang S., Zhou Y. et al. Argon-helium cryosurgery for treatment of C6 gliomas in rats and its effect on cellular immunity // Technology in Cancer Research and Treatment. – 2010. – Vol. 9. – № 1. – P. 87–93.
22. Littrup P.J., Jallad B., Chandiwala-Mody P. et al. Cryotherapy for Breast Cancer: A Feasibility Study without Excision // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2009. – Vol. 20. – №10. – P. 1329–1341.
23. Lu P., Zhu X.Q., Xu Z.L. et al. Increased infiltration of activated tumor-infiltrating lymphocytes after high intensity

- focused ultrasound ablation of human breast cancer // Surgery. – 2009. – Vol. 145. – № 3. – P. 286–293.
24. Myers R.S., Hammond W.G., Ketcham A.S. Tumor-specific transplantation immunity after cryosurgery // J Surg Oncol. – 1969. – Vol. 1. – № 3. – P. 241–246.
  25. Neel H.B. 3r., Ketcham A.S., Hammond W.G. Experimental evaluation of in situ oncocide for primary tumor therapy: comparison of tumor-specific immunity after complete excision, cryonecrosis and ligation // Laryngoscope. – 1973. – Vol. 83. – № 3. – P. 376–387.
  26. Osada S., Imai H., Tomita H. et al. Serum cytokine levels in response to hepatic cryoablation // Journal of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 95. – № 6. – P. 491–498.
  27. Pereira P.L. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases // European Radiology. – 2007. – Vol. 17. – №8. – P. 2062– 2070.
  28. Privalov P.L. Cold denaturation of proteins // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 1990. – Vol. 25. – № 4. – P. 281–305.
  29. Prokhorov G.G. Cryosurgery in Russia. – 2012. – P. 55–68.
  30. Regier M., Chun F. Thermal Ablation of Renal Tumors: Indications, Techniques and Results // Deutsches Ärzteblatt international. – 2015. – Vol. 112. – № 24. – P. 412–418.
  31. Rosberger D.F., Coleman D. J., Silverman R. et al. Immunomodulation in choroidal melanoma: reversal of inverted CD4/CD8 ratios following treatment with ultrasonic hyperthermia // Biotechnology Therapeutics. – 1994. – Vol. 5. – № 1-2. – P. 59–68.
  32. Roy A., Ghosh S., Lahiri S. et al. Some aspects of the causes of enhanced immune response of in vitro frozen ascites fibrosarcoma tumor cells in mice // Cryobiology. – 1995. – Vol. 32. – №4. – P. 306–313.
  33. Ruan R., Xu K. Cryosurgery and immunology. – 2012. – P. 307–321.
  34. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G. et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer // Breast Cancer Res Treat. – 2005. – Vol. 90. – № 1. – P. 97–104.
  35. Sabel M.S. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses // Cryobiology. – 2009. – Vol. 58. – № 1. – P. 1–11.
  36. Sabel M.S., Arora A., Su G. et al. Adoptive immunotherapy of breast cancer with lymph node cells primed by cryoablation of the primary tumor // Cryobiology. – 2006. – Vol. 53. – № 3. – P. 360–366.
  37. Si T., Guo Z., Hao X. Immunologic response to primary cryoablation of high-risk prostate cancer // Cryobiology. – 2008. – Vol. 57. – № 1. – P. 66–71.
  38. Sumida S. Introduction of cryoimmunology // Low temperature medicine. – 2003. – Vol. 29. – № 2. – P. 52–56.
  39. Tanaka S., Shinohara N. Immunohistochemical assessment of the effects of biological response modifiers in cancer: a proposal // Skin Cancer. – 2001. – Vol. 16. – P. 57–74.
  40. VanLeenders G.J.L.H., Beerlage H.P., Ruijter E.T. et al. Histopathological changes associated with high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for localised adenocarcinoma of the prostate // Journal of Clinical Pathology. – 2000. – Vol. 53. – № 5. – P. 391– 394.
  41. Wang X., Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma // Chinese Medical Journal. – 2002. – Vol. 115. – № 9. – P. 1332–1335.
  42. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria // Clinical Cancer Research. – 2009. – Vol. 15. – № 23. – P. 7412–7420.
  43. Wu F., Wang Z.B., Lu P. et al. Activated anti-tumor immunity in cancer patients after high intensity focused ultrasound ablation // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2004. – Vol.30. – № 9. – P. 1217–1222.
  44. Wu F., Wang Z.B., Cao Y.D. et al. Expression of tumor antigens and heat-shock protein 70 in breast cancer cells after high-intensity focused ultrasound ablation // Annals of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 14. – № 3. – P. 1237–1242.
  45. Wu F. Heat-Based Tumor Ablation: Role of the Immune Response // Adv Exp Med Biol. – 2016. – Vol. 80. – №8. – P. 131–153.
  46. Xu K. History of cryosurgery New Jersey, London, Singapore, Beijing, Shanghai, Hong Kong, Chennai, – 2012. – P. 3–27.
  47. Zhang Y., Deng J., Feng J. et al. Enhancement of antitumor vaccine in ablated hepatocellular carcinoma by high-intensity focused ultrasound // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 29. – №1. – P. 3584–3591.
  48. Zitvogel L., Kepp O., Senovilla L. et al. Immunogenic tumor cell death for optimal anticancer therapy: the calreticulin exposure pathway // Clinical Cancer Research. – 2010. – Vol. 16. – №12. – P. 3100–3104.

*A.M. Belyaev<sup>1,3</sup>, I.A. Baldueva<sup>1</sup>, G.G. Prokhorov<sup>1</sup>,  
D.G. Prokhorov<sup>2</sup>, N.V. Emeljanova<sup>1</sup>*

**Immunological changes in patients with malignant tumors after cryogenic and ultrasonic ablation of a tumor**

<sup>1</sup>N.N.Petrov Research Institute of Oncology  
<sup>2</sup>Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies  
<sup>3</sup>I.I.Mechnikov North-West State Medical University St. Petersburg

Studies on experimental animal models and clinical trials indicate that cryosurgery of tumor focus leads to the activation of antitumor immunity. Systematic minimally invasive surgical impact on the primary tumor or its metastases, causing a pronounced immune response, becomes an actual task of modern oncology.

Key words: immunology, oncoimmunology, cryosurgery, cryotherapy, cryoablation, ultrasound ablation