

*На правах рукописи*



**Мамулян Хорен Георгиевич**

**НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА  
ЖЕЛУДКА**

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону –2013

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ  
УЧРЕЖДЕНИИ «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
(директор института - д.м.н. профессор О.И. Кит)

**Научный руководитель:** д.м.н., профессор  
**Максимов Алексей Юрьевич**

**Официальные оппоненты:** **Лысенко Ирина Борисовна**  
д.м.н., профессор  
заведующая отделением гематологии ФГБУ  
«Ростовский научно-исследовательский  
онкологический институт» Минздрава  
России

**Грошили Виталий Сергеевич**  
д.м.н.,  
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России,  
заведующий кафедрой хирургических  
болезней № 2

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Астраханская государственная  
медицинская академия» Минздрава России

Защита диссертации состоится «14» 06 2013 г. в 12<sup>00</sup> часов на  
заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций  
Д.208.083.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ро-  
стовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства  
здравоохранения РФ (344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ростовский  
научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

Автореферат разослан «24» 05. 2013г.

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций,  
д.м.н., профессор

**В.В. Позднякова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Рак желудка занимает одно из ведущих мест в мире в структуре онкологической заболеваемости.

Россия входит в первую десятку стран по уровню заболеваемости данной патологией. По-прежнему сохраняется высокий показатель смертности от рака желудка. На долю данной патологии приходится около 50% опухолей желудочно-кишечного тракта (Чиссов В.И., 2012; Вашкамадзе А.В., 2005).

Данная ситуация обусловлена тем, что у 60-90% вновь выявленных больных регистрируются III и IV стадии заболевания, причем удельный вес IV стадии не имеет тенденции к снижению и по данным разных авторов составляет 50-60%. Выживаемость при раке желудка непосредственно зависит от распространенности процесса на момент постановки диагноза. Так, при I-II стадиях заболевания 5-летняя выживаемость составляет 80-95%, при III стадии – 15-50%, а при IV – не превышает 4% (Карачун А.М. и соавт., 2009; Чиссов В.И. и соавт., 2005; Lawrence W. et al., 1995).

Основным и, как правило единственным методом лечения рака желудка, позволяющим надеяться на выздоровление, является хирургический (Чиссов В.И. и соавт., 2005; Скоропад В.Ю. и соавт., 2001; Давыдов М.И. и соавт., 2001). Хирургический метод, целью которого является достижение радикальной резекции R0 по UICC, позволяет достоверно улучшить выживаемость больных раком желудка. Однако радикальность большинства операций носит условный характер и многие пациенты погибают от прогрессирования и рецидива опухоли (Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. и соавт., 2001).

Основной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения рака желудка является наличие у пациентов субклинических гематогенных и лимфогенных метастазов к моменту оперативного лечения. Пути улучшения отдаленных результатов лечения рака желудка многие авторы связывают с разработкой комбинированных методов лечения, которые бы воздействовали как на первичную опухоль так и на микрометастазы (Скоропад В.Ю. и соавт., 2010; Бердов Б.А. и соавт., 2001).

Целесообразность использования химиотерапии как самостоятельного метода лечения, так и в адьювантном и неоадьювантном режимах лечения рака желудка показана во многих исследованиях (Тюляндин С.А. и соавт., 2001; Wils J. et al., 1996). Это связано с использованием новых эффективных противоопухолевых препаратов и их комбинаций.

В последнее время особое значение придается изучению различных вариантов неоадьювантной химиотерапии. В свою очередь высокая частота токсических реакций предложенных схем в некоторых случаях вынуждает прерывать курсы химиотерапии. Одним из методов коррекции данных осложнений является использование в качестве сопроводительной терапии цитокинов, наиболее доступными и эффективными из которых является группа рекомбинантных цитокинов, в частности отечественный препарат интерлейкина-2 - ронколейкин (Молчанов О.Е., 2010).

Таким образом, обосновано использование современных цитостатиков в комбинации с ронколейкином в качестве неоадьювантной химиотерапии в лечении рака желудка с целью эффективного воздействия на первичную опухоль, элиминации микрометастазов и циркулирующих в крови и лимфе раковых комплексов, девитализации опухолевых клеток, предотвращения интраоперационной диссеминации, а следовательно и снижения количества рецидивов, метастазов и повышения выживаемости больных.

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных раком желудка путем использования неоадьювантной химиоиммунотерапии.

**Поставленная цель достигалась решением следующих задач:**

1. Разработать методику неоадьювантной химиоиммунотерапии больных раком желудка.
2. Изучить непосредственные и ближайшие результаты лечения больных основной и контрольной групп.
3. Изучить влияние ронколейкина на состояние общего и локального иммунитета при применении в комплексном лечении больных раком желудка.

4. Изучить характер морфологических изменений в опухолевой ткани желудка под влиянием неоадьювантной химиоиммунотерапии.

**Научная новизна исследования.** В диссертационной работе впервые:

- Разработана и применена в клинике методика неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином в лечении рака желудка II-III стадии, продемонстрировавшая хорошую переносимость, удовлетворительные непосредственные результаты лечения, способствовавшая выраженной тенденции к улучшению общей 2-летней выживаемости больных ( $p=0,0167$ ).

- Изучено воздействие неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином на показатели общего и локального иммунитета больных раком желудка.

- Изучен лекарственный патоморфоз первичной опухоли желудка под влиянием неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином.

#### **Практическая значимость работы**

Разработана эффективная схема комплексного лечения рака желудка II-III стадий, относительная простота и удовлетворительная переносимость которой позволяет использовать ее в специализированных онкологических стационарах. Неоадьювантная химиоиммунотерапия с ронколейкином способствует активации местного противоопухолевого иммунитета, нормализует показатели иммунного статуса, уменьшает число местных рецидивов, а также увеличивает 2-летнюю общую и бессобытийную выживаемость больных.

#### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Разработанный метод неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином при раке желудка II-III стадий внедрен в практическую работу торако-абдоминального отделения Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

#### **Основное положение, выносимое на защиту:**

Неоадьювантная химиоиммунотерапия с ронколейкином статистически достоверно улучшает общую и безрецидивную выживаемость больных раком желудка II-III стадий.

**Апробация диссертации** состоялась 16 мая 2013 года на заседании Ученого Совета Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Основные научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе соответствуют паспорту специальности 14.01.12 онкология.

Результаты работы соответствуют области исследования данной специальности, конкретно пункту 6 (внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов) паспорта научной специальности.

**Публикации.** Материалы исследования опубликованы в 5 печатных работах, из них 3 в журналах рецензируемых ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего в себя 72 отечественных и 78 зарубежных источников, иллюстрирована 33 таблицами и 83 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика клинического материала и методов исследования**

Материалом для исследований послужили данные о 60 первичных больных операбельным раком желудка II–III стадий, находившихся на лечении в торако-абдоминальном отделении Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2009 по 2011 год. Все пациенты были распределены на две группы.

В основную группу проспективного наблюдения были включены 30 больных раком желудка, которым в предоперационном периоде проводилось два курса неoadьювантной химиоиммунотерапии по предложенной нами методике с последующим радикальным оперативным вмешательством.

В контрольную группу были включены 30 больных раком желудка, которым выполнялось радикальное оперативное вмешательство без проведения неоадьювантной химиоиммунотерапии.

Анализ больных по полу, возрасту, гистотипу опухоли, степени распространенности процесса, сопутствующей патологии, характеру оперативного вмешательства достоверных различий между группами не выявил.

Для стадирования применялась рекомендованная International Association of the Study Lung Cancer [IASLC] 7 редакция TNM- классификации AJCC 2010 г. Среди пациентов обеих исследуемых групп преобладала IIIa стадия заболевания - 70% в основной и 67% в контрольной группе и IIb стадия 23% в основной и 20% в контрольной.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов в основной и контрольной группах чаще всего соответствовало объему N2: 60 и 70% соответственно.

Сравниваемые группы были сопоставимы по объему операции и гистологическому типу рака желудка. Чаще всего в обеих группах обнаруживалась умереннодифференцированная аденокарцинома. В большинстве случаев пациентам выполнялась гастрэктомия.

#### *Методика неоадьювантной химиоиммунотерапии*

Пациентам в первый день вводили таксотер  $75\text{мг}/\text{м}^2$  на растворе 5% глюкозы (одночасовая внутривенная инфузия). С 1 по 14 дни пациенты принимали капецитабин в дозе  $1250\text{ мг}/\text{м}^2$  в сутки. На 3 и 5 дни внутривенно капельно вводили ронколейкин по 1 млн. Ед. на физиологическом растворе (4-6 часовая инфузия). Через 21 день после введения таксотера вышеуказанный курс повторяли. В течение 7 дней после окончания 2 ого курса выполняли радикальную операцию.

Морфологическое исследование удаленной опухоли желудка включало в себя: макроскопическое описание опухоли (точная локализация, размеры, форма, консистенция, границы опухоли с окружающей тканью, вид на разрезе, состояние протоков в виде их расширения или сужения, наличие секрета в про-

светах протоков желез, склеротические изменения в окружающей ткани). Микроскопическое изучение проводилось по общепринятой методике после фиксации операционного материала в 10% нейтральном растворе формалина, заливки в парафин, микротомии и окраски гистологических препаратов гематоксилин-эозином. Степень лекарственного патоморфоза определялась по классификации Лушниковой Е.Ф (1976 г.)

Для оценки факторов клеточного иммунитета проводили выделение лимфоцитов из периферической крови по А.Войт (1968) в градиенте плотности фиккол-верографина ( $\rho$  1,077–1,078) с последующим трехкратным осаждением средой 199. Жизнеспособность лимфоцитов оценивали по проценту неокрашенных клеток после добавления к взвеси 0,2% раствора трипанового синего. Количество погибших клеток не превышало 2–3%.

Общее содержание Т-лимфоцитов в крови определяли в реакции спонтанного розеткообразования (РСРО) с эритроцитами барана (Jondal M. et al., 1972), В-лимфоцитов – в РСРО с эритроцитами мыши. Субпопуляционный состав оценивали иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител против рецепторов CD4+, CD8+ и CD16+, CD56+ (Хаитов Р.М. и соавт., 1995; Фримель Х., 1987). Учет проводили с помощью люминесцентного микроскопа ЛЮМАМ И-3 путем подсчета процента клеток с мембранной флуоресценцией. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по формуле:

$$ИРИ = \frac{CD4 +}{CD8 +}$$

Для постановки иммунофлуоресцентного теста использовали антитела фирмы «Сорбент» (Москва).

Исследование относительного содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в ткани опухоли желудка, паратуморальной зоне и линии резекции проводилось на свежееудаленном операционном материале. Подготовка тканей для цитометрического анализа осуществлялась с использованием дезагрегирующего устройства BD Medimachine. Образцы ткани желудка измельчали до

объема 1-2 мм<sup>3</sup> и помещали с 1 мл. буфера в медикон. Время дезагрегации составляло 60 сек. Суспензия извлекалась с помощью шприца и фильтровалась через филкон с 50 мкм порами. После центрифугирования суспензии 5 мин при 250g клетки инкубировали при комнатной температуре в темноте 20 минут с 5мкл моноклональных антител (Vecton Dickinson, USA).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета статистического анализа Statistica 6.0. Выживаемость больных РЖ рассчитывалась с использованием метода Kaplan-Meier и сравнивалась посредством Log-rank test.

Различия между количественными показателями исчисляли по t-критерию Стьюдента, значение которого  $p < 0,05$  считали достоверным.

### Результаты исследования

Непосредственные токсические реакции при проведении неoadъювантной химиоиммунотерапии характеризовались умеренно выраженной тошнотой в 8,3% случаев. Из ближайших побочных реакций превалировала нейтропения I-II степени, возникающая через 6-7 дней после инфузии таксотера. Из отдаленных побочных реакций в нашем исследовании имела место только алоpecia I-II степени тяжести (табл. 1).

Таблица 1

Побочные реакции, наблюдаемые при проведении неoadъювантной химиоиммунотерапии

Токсические реакции	Степень токсичности							
	I		II		III		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тошнота, рвота	5	8,3	1	1,7	-	-	6	10
Гипертермия	3	5	2	3,3	-	-	5	8,3
Нейтропения	15	25	5	8,3	1	1,7	21	35
Диарея	5	8,3	1	1,7	-	-	6	10
Стоматит	2	3,3	-	-	-	-	2	3,3
Алоpecia	6	10	4	6,7	-	-	10	16,7

При оценке влияния неoadъювантной химиоиммунотерапии на характер, тяжесть и частоту хирургических осложнений статистически достоверных от-

личий между контрольной и основной группами не отмечено. Наиболее часто наблюдались послеоперационный панкреатит и нагноение послеоперационной раны (рис. 1).



Рис. 1. Структура хирургических осложнений в исследуемых группах.

В структуре терапевтических осложнений чаще всего наблюдались нарушения ритма сердца, а также послеоперационные пневмонии. При этом в группе с неoadьювантной химиоиммунотерапией осложнения встречались несколько чаще, чем в контрольной группе. Летальных исходов в обеих группах не наблюдалось (рис. 2).



Рис. 2. Структура терапевтических осложнений в исследуемых группах.

Основные показатели иммунного статуса были изучены у 60 пациентов с II-III стадиями рака желудка. Исследование выполнялось до начала лечения и через 14 дней после проведения радикальной операции.

У больных контрольной и основной групп выявлено статистически достоверное снижение таких показателей иммунного статуса как процентное содержание Т-лимфоцитов за счет «активных» Т-лимфоцитов, Т-хелперно-индукторной субпопуляции CD4+, уровня CD8+, CD16+, а также CD56+ клеток (табл.2).

Таблица 2

Исходный иммунный статус больных раком желудка контрольной и основной групп.

Показатель	Группа больных					
	здоровые, n=50		контрольная, n=30		основная, n=30	
	%	$\times 10^9$	%	$\times 10^9$	%	$\times 10^9$
Т-лимфоциты (общие)	57,2±0,83	1,11±0,056	53,4±0,99*	0,67±0,03*	52,36±1,15*	0,72±0,04*
Т-лимфоциты («активные»)	30,7±0,8	0,51±0,049	27,6±1,1*	0,37±0,04*	29±1,24	0,4±0,03*
В-лимфоциты	18,2±0,77	0,28±0,03	18,1±0,8	0,23±0,03	17,3±0,79	0,26±0,03
CD4+	38,6±1,21	0,6±0,05	31,6±1,11*	0,27±0,04*	30,9±1,04*	0,42±0,02*
CD8+	29,3±1,12	0,46±0,02	25,6±1,2*	0,28±0,02*	26±1,09*	0,36±0,03
CD16+	19,6±0,49	0,31±0,02	16,3±0,51*	0,20±0,01*	15,82±0,78*	0,21±0,01*
CD56+	8,7±0,46	0,21±0,02	5,53±0,45*	0,08±0,007□	5,36±0,41*	0,07±0,006*
CD 4+/CD 8+	1,32±0,08		1,23±0,05		1,2±0,05	

Примечания: \* - статистически достоверные отличия от группы здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

В основной группе отмечалось статистически достоверное повышение большинства иммунологических показателей после лечения, выраженных в абсолютных значениях, по сравнению с фоновыми показателями, в частности общих Т-лимфоцитов, активных Т-лимфоцитов, CD8+ и NK-клеток: CD16+, CD56+. У больных контрольной группы через 14 дней после операции было отмечено статистически достоверное снижение процентного содержания Т-лимфоцитов общих и «активных». Динамика снижения наблюдалась в субпопуляции лимфоцитов CD4+ и CD16+ (рис. 4,5).

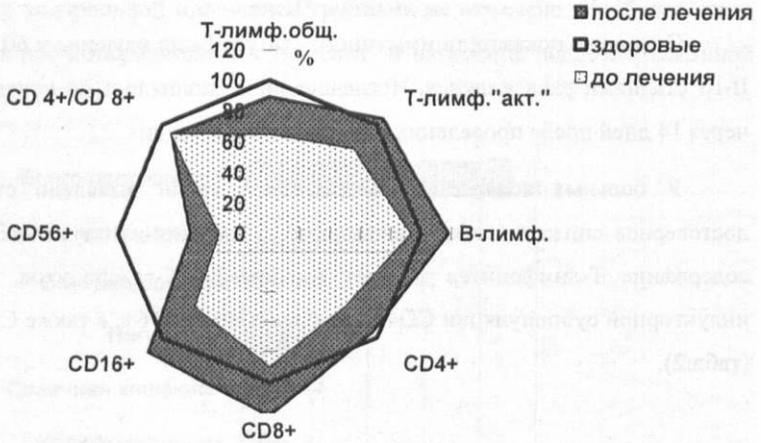


Рис. 4. Иммунологические показатели больных основной группы до и после лечения в сравнении со здоровыми ( $p < 0,05$ ).

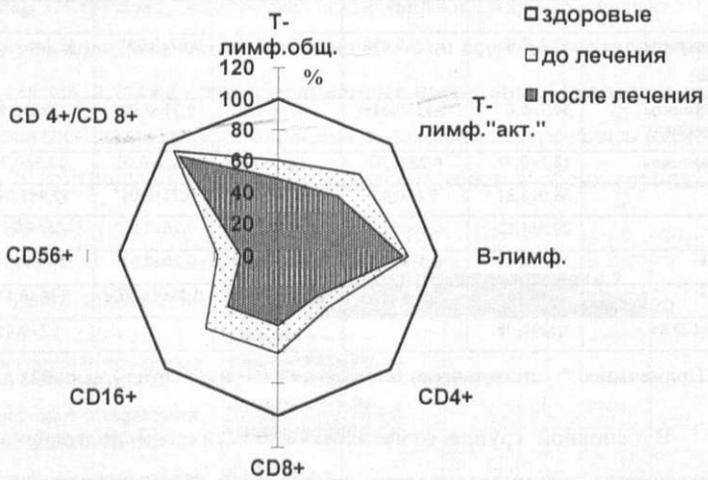


Рис. 5. Иммунологические показатели больных контрольной группы до и после лечения в сравнении со здоровыми ( $p < 0,05$ ).

В образцах ткани опухоли количество различий между исследованными параметрами локального иммунитета больных основной и контрольной групп было максимальным: уровни CD3+ и CD3+CD8+ лимфоцитов статистически

достоверно выше, а уровень CD19+ клеток ниже, чем в опухолевой ткани, взятой от больных контрольной группы (рис. 6).

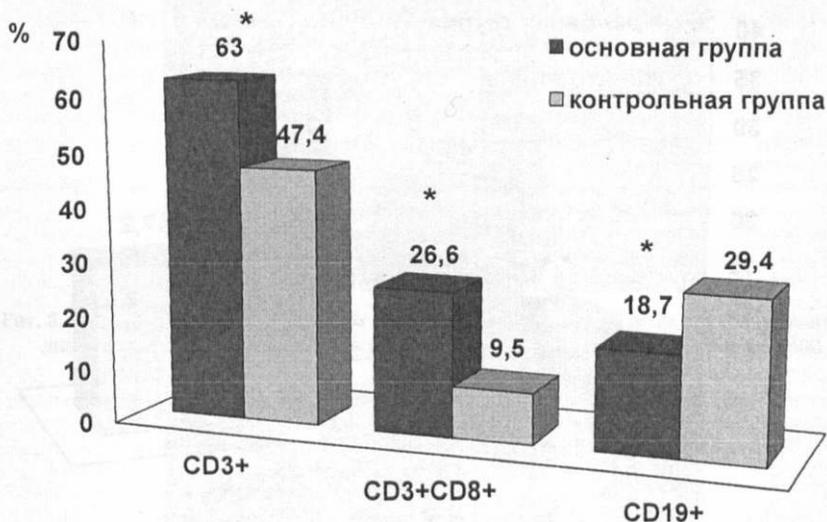


Рис. 6. Некоторые факторы локального иммунитета в ткани опухоли у больных раком желудка основной и контрольной групп.

Примечание: \* - статистически достоверные отличия от больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

В паратуморальной зоне различия выявлялись по уровню В-клеток, который в образцах больных основной группы был выше, и NK-лимфоцитов, который в образцах основной группы был ниже, чем в контрольной. Полученные данные могут свидетельствовать о накоплении цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолевой ткани после применения неoadьювантной химиоиммунотерапии, составной частью которого является введение ронколейкина, тогда как в контрольных образцах опухолей количество этих клеток минимально. Преобладание CD3+CD8+ над NK-клетками в тканях больных, получавших неoadьювантную химиоиммунотерапию с ронколейкином, может свидетельствовать о том, что у этих больных в цитотоксический ответ вовлекаются преимущественно факторы адаптивного иммунитета, а не врожденного, в отличие от больных контрольной группы.

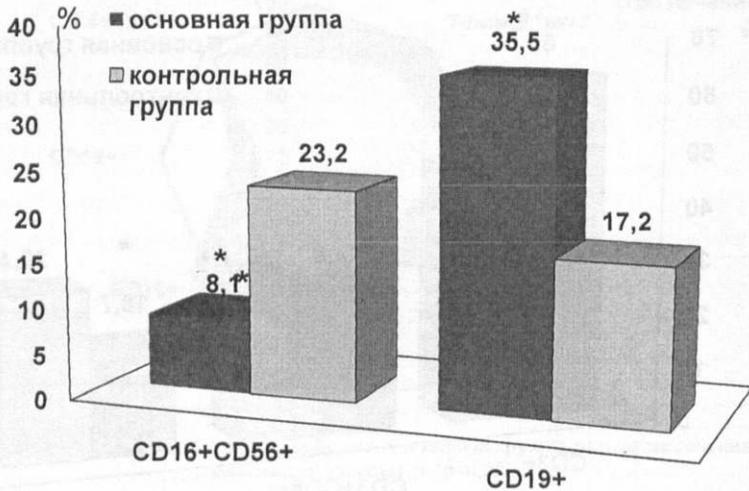
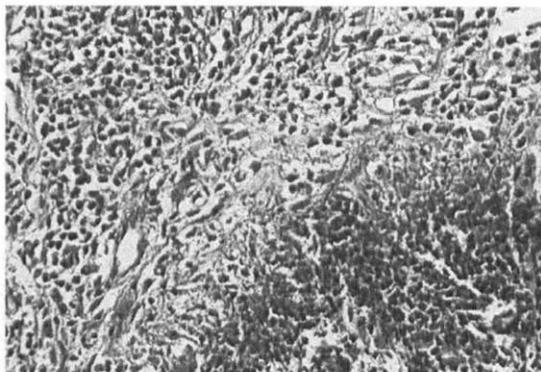


Рис. 7. Некоторые факторы локального иммунитета в паратуморальной зоне у больных раком желудка основной и контрольной групп.

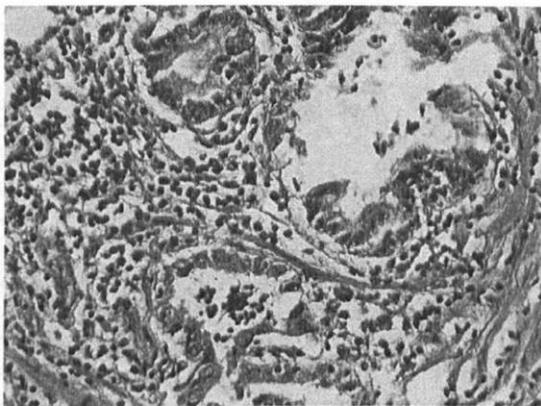
Примечание: \* - статистически достоверные отличия от больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Морфологическое исследование удаленных препаратов позволило дать объективную оценку эффективности предложенной схемы неoadъювантной химиоиммунотерапии в комплексном лечении рака желудка.

Гистологическое изучение опухолей выявило изменения, которые характеризовались разной степенью и глубиной развития некробиотических (дистрофических), деструктивно-некротических изменений, как самой ткани опухоли, так и окружающей ткани. Следует особо подчеркнуть, что при аденокарциноме деструктивно-дегенеративные изменения наблюдались на всем протяжении опухоли – в слизистой, мышечной, серозной оболочках желудка (рис. 8,9).

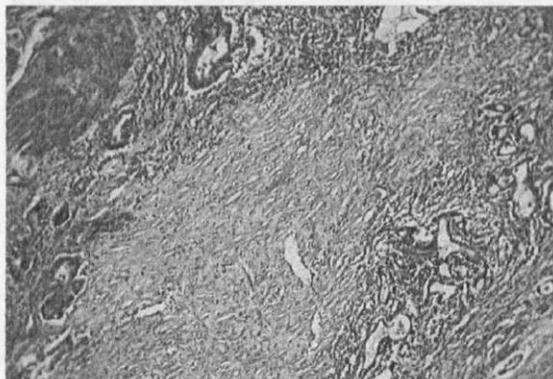


**Рис. 8.** Умереннодифференцированная аденокарцинома. Некроз клеток опухоли с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией вокруг. Окраска гематоксилином и эозином, х400.

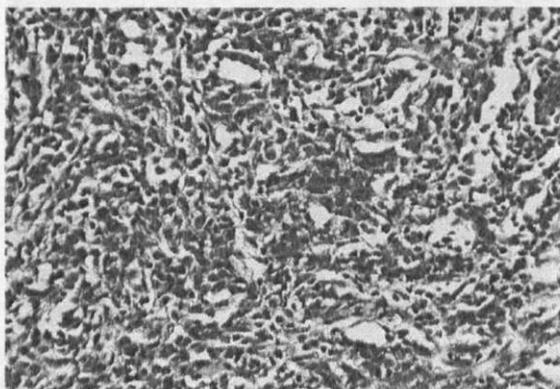


**Рис. 9.** Умереннодифференцированная аденокарцинома. В группах атипичных желез очаговые некрозы клеток, разрывы желез с выраженной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией в строме. Окраска гематоксилином и эозином, х400.

Также наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли с примесью нейтрофилов и единичных эозинофилов. Эти морфологические изменения указывали на преобладание реактивных воспалительных изменений в опухоли после проведенного химиотерапевтического лечения с ронколейкином. В то же время, хроническое межлочечковое воспаление в опухоли и вне ее, со стороны линий резекций, характеризовалось преобладанием лимфоцитов, что может указывать на активацию цитотоксического эффекта в опухоли под действием проведенного лечения (рис. 10, 11).



**Рис. 10.** Умереннодифференцированная аденокарцинома. Выраженный фиброз и воспалительная инфильтрация стромы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .



**Рис. 11.** Умереннодифференцированная аденокарцинома. В строме опухоли ангиоматоз, в сосудах гиперхромные атипичные клетки, выраженная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

Дифференцированный подход в изучении лекарственного патоморфоза опухоли в зависимости от ее гистотипа показал, что вышеописанные изменения наиболее выражены в группе умереннодифференцированной аденокарциномы, где I степень лекарственного патоморфоза наблюдалась в 26,6% случаев, II степень – в 23,3%, III степень – в 13,4%. Меньшие изменения встречались при низкодифференцированной аденокарциноме, вплоть до минимальных поврежденных и реактивных изменений клеток при недифференцированных и перстне-

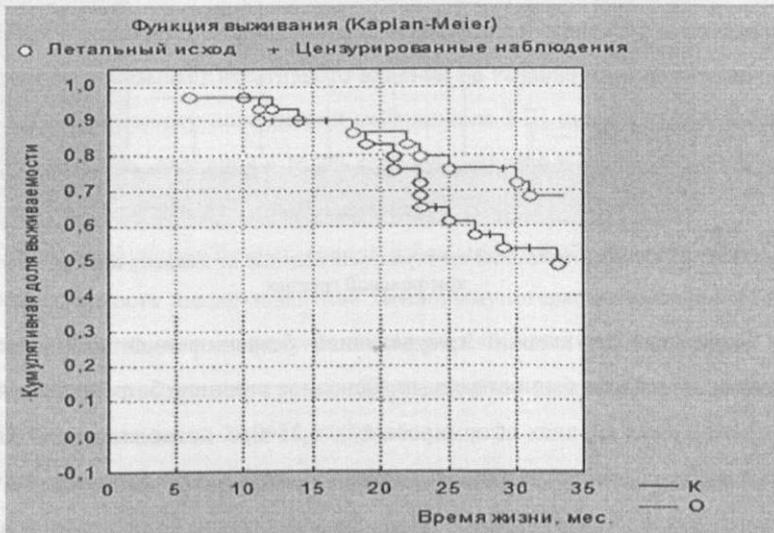
видноклеточных раках, что указывает на химическую резистентность данного гистотипа в связи с его агрессивным быстрым ростом и инвазивными свойствами (табл. 3).

Таблица 3

**Зависимость степени лекарственного патоморфоза от гистотипа опухоли.**

Гистотип опухоли	Степень патоморфоза					
	I		II		III	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G2 аденокарцинома	8	26,6	7	23,3	4	13,4
G3 аденокарцинома	3	10	2	6,7	1	3,3
Недифференцированный рак	2	6,7	1	3,3	-	-
Перстневидноклеточный рак	2	6,7	-	-	-	-
Всего	15	50	10	33,3	5	16,7

Сопоставление графиков общей выживаемости по Каплану-Мейеру в двух группах выявило, что различие в динамике выживаемости между группами начало формироваться с 24 мес. после операции. Проведение сравнения выживаемости по log-rank тесту выявило достоверность различий ( $p=0,0167$ ). Двухлетняя кумулятивная общая выживаемость в основной группе составила 80%, а в контрольной группе оказалась равна 65% (рис. 12).



**Рис. 12.** Общая выживаемость больных по Каплану-Мейеру в основной и контрольной группах.

Скорректированная общая выживаемость в контрольной группе в 30 месяцев составила 59%, в основной – 71%. Различие в динамике выживаемости начало формироваться между группами с 25 мес. после операции. Проведение сравнения скорректированной выживаемости по log-rank тесту выявило статистически значимое различие ( $p=0,0011$ ). Анализ скорректированной выживаемости выявил те же закономерности, что и при изучении общей выживаемости о благоприятном предоперационном воздействии химиотерапии на функцию выживания.



Рис. 13. Скорректированная выживаемость больных по Каплану-Мейеру в основной и контрольной группах.

Показатели двухлетней кумулятивной безрецидивной выживаемости у больных двух групп были сходными. Основное различие безрецидивной выживаемости в двух группах сформировалось к 25 мес. после операции. Так, в 27 мес. в контрольной группе безрецидивная выживаемость составила 52,9%, а в 28,6 мес. в основной – 73,2% ( $p=0,012$ ). Таким образом, безрецидивная выживаемость в основной группе была выше, чем в контрольной группе (рис. 14).

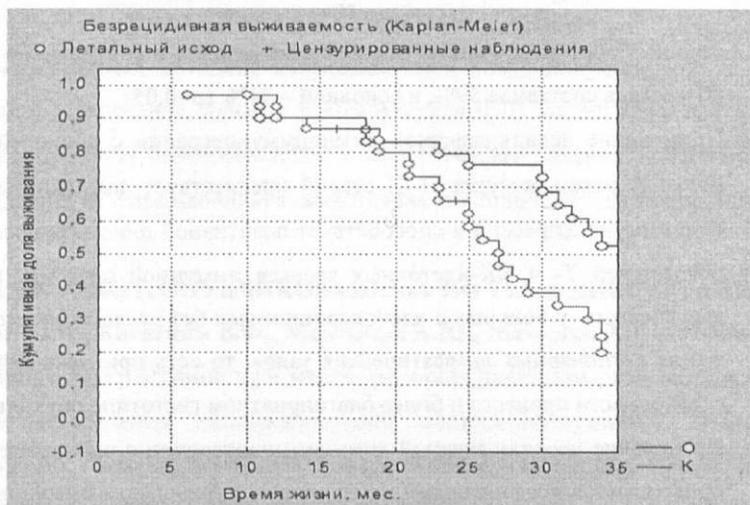


Рис. 14. Показатели безрецидивной выживаемости больных основной и контрольной групп.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная схема неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином отличается хорошей переносимостью и малой токсичностью, а также не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода и частоту осложнений нейтропения I-III степени имеет место у 35% больных, алоpecia в 16,7% случаев, тошнота и рвота - в 10%, диарея - в 10%, гипертермия - в 8,3% случаев.
2. Динамика функции безрецидивной выживаемости достоверно доказывает эффективность неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином при II-III стадиях рака желудка начиная с 24 месяца после операции. В 27 месяце в контрольной группе безрецидивная выживаемость составила 52,9%, а в основной 73,2% ( $p < 0,05$ ).
3. Показатели скорректированной общей выживаемости больных по Каплану-Мейеру достоверно подтверждают эффективность неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином у больных раком желудка II-III

стадий. Скорректированная общая выживаемость в контрольной группе в 30 месяцев составила 59%, в основной – 71%. ( $p < 0,05$ )

4. Применение неoadъювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином у больных раком желудка II-III стадий препятствует дальнейшему развитию иммунодепрессии и способствует позитивной динамике абсолютных показателей T- и NK-клеточных звеньев иммунной системы, наиболее выраженных у больных с аденокарциномами без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, то есть при меньшей распространенности процесса и более благоприятном гистотипе опухоли.
5. Проведение неoadъювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином сопровождается достоверными изменениями в локальном иммунном статусе больных основной группы по сравнению с контрольной. В ткани опухоли выявленных различий между исследованными параметрами основной и контрольной группы максимально: уровни CD3<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> лимфоцитов статистически достоверно выше ( $63 \pm 2,4\%$  и  $26,6 \pm 1,7\%$  в основной группе против  $47,4 \pm 2,6\%$  и  $9,5 \pm 2,89\%$  в контрольной,  $p < 0,05$ ), а уровень CD19<sup>+</sup> клеток ниже, чем в опухолевой ткани, взятой от больных контрольной группы ( $18,7 \pm 0,9\%$  в основной группе против  $29,4 \pm 3,8\%$  в контрольной,  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о том, что у этих больных в цитотоксический ответ вовлекаются преимущественно факторы адаптивного иммунитета.
6. Данные лечебного патоморфоза в опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии с ронколейкином свидетельствуют о большей эффективности методики в отношении умереннодифференцированных аденокарцином, при этом I степень лекарственного патоморфоза наблюдалась в 50% случаев, II – в 33,3%, III – 16,7%

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуемая методика неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином для лечения больных раком желудка II-III стадий характеризуется удовлетворительной переносимостью и простотой выполнения, что позволяет рекомендовать ее к применению в онкологических стационарах лечебной сети.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кит О.И., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю., Мамулян Х.Г. Комбинированная гастрэктомия при местнораспространенном раке желудка после проведения неоадьювантной полихимиотерапии. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. - 2012. - №4. - С. 108-111.
2. Кит О.И., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю., Мамулян Х.Г. Реконструктивные операции на тонкой кишке после гастрэктомий с неоадьювантной полихимиотерапией. // Врач-аспирант. - 2012. - №5.3(54). - С. 395-400.
3. Непомнящая Е.М., Тарнопольская О.В., Мамулян Х.Г. Прижизненная флуориметрия клеток опухоли перстневидноклеточного рака желудка с применением флуорохромов АНС и ДСМ. // Экспериментальная и клиническая морфология. - 2012. - №4. - С. 18-23.
4. Кит О.И., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю., Мамулян Х.Г. Неоадьювантная химиоиммунотерапия (доцетаксел, капецитабин, интерлейкин-2) в комплексном лечении рака желудка (тезисы). // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ 5-7 сентября 2012 г. Астана Республика Казахстан. - №344. - С.435.
5. Кит О.И., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Мамулян Х.Г. Влияние ронколейкина на состояние общего и локального иммунитета при применении в комплексном лечении больных раком желудка. // Российский аллергологический журнал. - 2013. - №2 ч.2. - С. 137-139.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

CD – cluster differency

AJCC – Amerikan Joint Committee on Cancer

NK – natural killer

РЖ – рак желудка

ХТ – химиотерапия

НХТ – неoadьювантная химиотерапия

---

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

Формат 60x84/16. Объем 1.0 уч.-изд.-л.

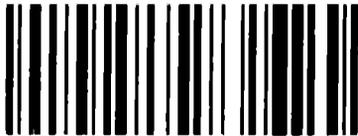
Заказ № 3034. Тираж 100 экз.

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 247-34-88

---

8904



2013072767