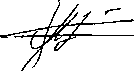
Мамулян, Хорен Георгиевич. Неоадъювантная химиотерапия в лечении рака желудка : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Мамулян Хорен Георгиевич; [Место защиты: ФГУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт"].- Ростов-на-Дону, 2013.- 183 с.: ил.

ФГБУ «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



П/ЛГИ 7СП0П7 UTtV*X*

**МАМУЛЯН ХОРЕН ГЕОРГИЕВИЧ**

**НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

14.01.12- онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **МАКСИМОВ АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ**

Ростов-на-Дону - 2013

**СОДЕРЖАНИЕ**

Введение 5

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 33

1. Клиническая характеристика основной группы 33
2. Клиническая характеристика контрольной группы 43

[2.3 Схема неоадъювантной химиотерапии 51](#bookmark6)

* 1. Морфологический метод исследования 52
  2. Иммунологические методы 54
  3. [Флюоресцентная микроскопия 54](#bookmark9)
  4. Статистическая обработка результатов исследования 55

Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА 59

1. Результаты хирургического этапа лечения у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии 59
2. Побочные реакции, отмеченные при проведении неоадъювантной химиотерапии у больным раком желудка 70

Глава 4. ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТЕНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА 73

Глава 5. ИЗМЕНЕНИЯ ОБЩЕГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГОСТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ

РОНКОЛЕЙКИНА 106

1. Динамика иммунного статуса больных раком желудка при проведении неоадъювантной полихимиотерапии с включением

ронколейкина 106

1. Динамика иммунного статуса больных раком желудка после проведения НХТ с ронколейкином в зависимости от гистотипа

опухоли 112

**2**

1. Динамика иммунного статуса больных раком желудка после проведения НХТ с ронколейкином в зависимости от наличия метастазов в регионарных

лимфатических узлах 116

1. [Динамика иммунного статуса больных раком желудка после проведения НХТ с ронколейкином в зависимости от объема оперативного вмешательства 120](#bookmark11)
2. Характеристика локальных иммунных факторов у больных раком желудка после проведения НХТ с включением

ронколейкина 125

[**Глава 6.** ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ 131](#bookmark13)

1. Патоморфологическая характеристика умереннодифференцированных аденокарцином желудка после неоадъювантной

химиотерапии 132

1. Патоморфологическая характеристика низкодифференцированных аденокарцином желудка после неоадъювантной

химиотерапии 142

1. [Патоморфологическая характеристика перстневидноклеточных раков желудка после неоадъювантной химиотерапии 146](#bookmark15)
2. [Патоморфологическая характеристика недифференцированных раков желудка после неоадъювантной химиотерапии 147](#bookmark16)
3. [Прижизненная флуориметрия клеток перстневидноклеточного рак желудка с применением флуорохромов АНС и ДСМ 152](#bookmark17)

**Заключение 157**

[**Выводы и практические рекомендации 166**](#bookmark19)

**Список литературы 168**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

AJCC - Amerikan Joint Committee on Cancer CD - claster differency

EORT- European Organisation for Research and Treatment of Cance (Европейская организация по исследованию и лечению рака)

NK - natural killer

РЖ - рак желудка

XT - химиотерапия

НХТ - неоадъювантная химиотерапия

ИЛ - интерлейкин

НК-клетки- натуральные (естественные) киллеры

ВВЕДЕНИЕ

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., 2009; Чиссов В.И., 2005; Lawrence W., 1995).

Основным и, как правило единственным методом лечения рака желудка, позволяющим надеяться на выздоровление, является хирургический (Чиссов В.И., 2005; Скоропад В.Ю., 2001; Давыдов М.И., 2001). Высокий уровень оперативной техники, накопление достаточного хирургического опыта, совершенствование методов общей анестезии и ведения послеоперационного периода сделало возможным выполнение расширенных и комбинированных оперативных вмешательств при раке желудка, в том числе так называемых левосторонних верхних абдоминальных эвисцераций (Касаткин В.Ф., 2005; Давыдов М.И., Тер- Ованесов М. Д., 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., 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., 2010; Бердов Б.А. 2001).

Одним из методов комбинированного лечения рака желудка является неоадъювантная лучевая терапия, использование которой, по данным разных авторов, способствует повышению показателя резектабельности, а также статистически достоверно снижает количество локо-регионарных рецидивов, при этом частота отдаленного метастазирования не изменяется. Отмечено увеличение количества послеоперационных осложнений и показателя летальности после использования лучевой терапии в неоадъювантном режиме (Скоропад В.Ю., 2006; Бердов Б.А., 2001; Zhang Z.-H, 1998).

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

В последнее время особое значение придается изучению различных вариантов неоадъювантной химиотерапии. В 2003г. на ASCO Annual Meeting W. Allum и соавт. представлены результаты крупного рандомизированного исследования, известного как «MAGIC-trial», где пациентам проводили по три курса химиотерапии препаратами цисплатин, эпирубицин, фторурацил в неоадъювантной и адъювантном режимах с интервалом три недели.

Безрецидивная выживаемость оказалась статистически достоверно выше у больных экспериментальной группы. Авторы заключили, что неоадъювантная химиотерапия по данной схеме способствует уменьшению размеров опухоли, увеличению резектабельности и безрецидивной выживаемости у больных раком желудка. Исследования Y.K. Kang и соавт. в 1996г. показали, что использование неоадъювантной химиотерапии по схеме PEF (цисплатин, эпирубицин, фторурацил) способствует повышению показателя резектабельности и вызывает выраженную регрессию опухоли, однако, не приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов.

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 изучение применения современных цитостатиков в комбинации с ронколейкином в качестве неоадъювантной 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:**

Улучшить результаты лечения больных раком желудка путем использования неоадъювантной химиотерапии.

**Поставленная цель достигалась решением следующих задач:**

1. Разработать методику неоадъювантной химиотерапии 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 неоадъювантной химиотерапии

**Научная новизна работы.**

В диссертационной работе впервые:

* Разработана и применена методика неоадъювантной химиотерапии с ронколейкином в лечении рака желудка II-III стадии продемонстрировавшая хорошую переносимость, удовлетворительные непосредственные и статистически достоверно лучшие результаты общей 2- летней выживаемости больных.
* Изучено воздействие неоадъювантной химиотерапии с ронколейкином на показатели общего и локального иммунитета.
* Изучен лекарственный патоморфоз первичной опухоли желудка под влиянием неоадъювантной полихимиотерапии 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.

Неоадъювантная химиотерапия 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 здравоохранения.**

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

**Основные положения, выносимые на защиту:**

Неоадъювантная химиотерапия 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.

**Публикации.** Материалы исследования опубликованы в 5 печатных работах, в том числе в 3 статьях, рецензируемых ВАК.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 183 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 4 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.

выводы.

1. Разработанная схема неоадъювантной 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, алопеция 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 неоадъювантной 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% (р<0,05).
3. Показатели скорректированной общей выживаемости больных по Каплану- Мейеру достоверно подтверждают эффективность неоадъювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином у больных раком желудка II-III стадий. Скорректированная общая выживаемость в контрольной группе в 30 месяцев составила 59%, в основной - 71%). (р<0,05)
4. Применение неоадъювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином у больных раком желудка ІІ-ІИ стадий препятствует дальнейшему развитию иммунодепрессии и способствует позитивной динамике абсолютных показателей Т- 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 неоадъювантной 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+ и CD3+CD8+

лимфоцитов статистически достоверно выше (63+2,4% и 26,6+1,7% в основной группе против 47,4+2,6% и 9,5+2,89% в контрольной, р<0,05), а уровень CD 19+ клеток ниже, чем в опухолевой ткани, взятой от больных контрольной группы (18,7+0,9% в основной группе против 29,4+3,8%) в контрольной, р<0,05), что может свидетельствовать о том, что у этих больных в цитотоксический ответ вовлекаются преимущественно факторы адаптивного иммунитета.

1. Данные лечебного патоморфоза в опухоли после проведения неоадъювантной 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.**

Пациентам в первый день вводили таксотер 75мг/м2 на растворе 5% глюкозы (одночасовая внутривенная инфузия). С 1 по 14 дни пациенты принимали капецитабин в дозе 1250 мг/м2 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.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика рака легкого, желудка и пищевода: состояние онкологической помощи, заболеваемость, смертность / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова // Вестник Рос.АМН.-2001г.-№ 9.- С. 61-65.
2. Арзыкулов Ж.А., Ижанов Е.Б., Турекеев Б.А. Неоадъю-вантная иммунохимиотерапия в комбинированном лечении рака желудка // Материалы 3-го съезда онкологов СНГ.—Минск, 2004.—Ч. 2.—С. 120.
3. Арыбжанов Д.Т. Непосредственные результаты неоадъювантной регионарной химиотерапии больных раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2009 г., №3 стр. 66-68.
4. Арыбжанов Д.Т. Результаты неоадъювантной химиотерапии с применением производных фторпиримидинов у больных раком желудка. Креативная хирургия и онкология .2010г. №1, стр.20-27.
5. Арыбжанов Д.Т., Сабуров А.Р. Регионарная химиотерапия в предоперационном лечении больных раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2009 г., приложение 1, стр. 17-18
6. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Волков М.Ю. Особенности лимфогенного метастазирования рака желудка. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Казань 24-26 июня 2009 г. С.28-30
7. Базин И.С., Насырова Р.Ю., Гарин А.М. и др. Доцетаксел в программах лечения метастатического рака желудка. Вестник Российской академии медицинских наук. 2009 г, №8, стр. 26-32
8. Белоус Т.А. Начальный перстневидноклеточный рак желудка. / Т.А. Белоус, Г.А.Франк, К.К. Пугачев // Архив патологии. - 1995 г, - т. 57., №3 - с.35-40.
9. Бесова Н.С., Орел Н.Ф., Боррисова Т.А. и др. Изучение эффективности и токсичности нового комбинированного режима

«Таксотер+Цисплатин+5фторурацил» при диссеминированном и местнораспространенном раке желудка. Сравнительный анализ переносимости и эффективности у лиц моложе и старше 65 лет. Успехи геронтологии. 2006г. №18, стр. 76-85.

1. Б лохин Н.Н., Клименков А. А., Плотников В.И. Рецидивы рака желудка -М 1981.
2. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. -СПб.:Питер. -2001. -656 с.
3. Вашакмадзе JI.A. Рак проксимального отдела желудка (принципы уточняющей диагностики и выбор метода лечения). Дис. д-ра мед. наук. — М., 1991.
4. Вашкамадзе JI.A., Чайка А.В. Клинико-морфологические особенности рецидивов рака желудка. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 39.