

## Неoadъювантная химиоиммунотерапия неоперабельных форм рака яичников

Галина Андреевна Неродо, Елена Юрьевна Златник, Инна Арнольдовна Новикова,  
Анна Юрьевна Арджа\*, Екатерина Владимировна Вереникина,  
Вера Петровна Никитина, Оксана Евгеньевна Кравцова,  
Елена Сергеевна Бондаренко, Екатерина Игоревна Золотарёва

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

### Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-010

**Цель.** Оценить результаты применения неoadъювантной химиоиммунотерапии у пациенток с неоперабельными формами рака яичников.

**Методы.** В исследование включены 72 пациентки с раком яичников стадии IIIC–IV, которые были разделены на три группы: с неoadъювантной химиотерапией и неoadъювантной химиоиммунотерапией с внутримышечным и внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма. При оценке эффективности лечения изучали и сравнивали непосредственные и ближайшие результаты лечения. Дополнительно в свежем послеоперационном материале методом ДНК-проточной цитометрии проведены определение плоидности и анализ клеточного цикла. Выполнена оценка иммунного статуса до лечения и после окончания неoadъювантной терапии.

**Результаты.** После проведения курсов неoadъювантной полихимиотерапии больным в группе с внутримышечным введением интерферона гамма выполнена операция полного объема у 81,8% женщин, в группе с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма — у 87,5% пациенток ( $p \leq 0,05$ ), в контрольной группе (без применения интерферона гамма) операция полного объема выполнена у 34,6% больных. Также выявлено, что в группах с применением интерферона гамма частота возникновения рецидива в группе с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма составила 25% ( $p < 0,05$ ) — против 59,09% в группе с внутримышечным введением и 76,9% в группе без применения интерферона гамма. Проведённое нами исследование позволило установить снижение количества анеуплоидных опухолей в группе с внутривнутрибрюшинным введением интерферона гамма. Анализ состояния иммунной системы показал положительную динамику иммунного статуса в группах с применением интерферона гамма.

**Вывод.** Применение интерферона гамма в комплексе с неoadъювантной химиотерапией позволяет улучшить непосредственные результаты лечения и увеличить срок до возникновения рецидива; внутривнутрибрюшинное и внутримышечное введение интерферона гамма сопровождается сходными позитивными иммунологическими изменениями по ряду показателей клеточного иммунитета; количество анеуплоидных опухолей у больных с химиоиммунотерапией ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о лучшем прогнозе течения заболевания.

**Ключевые слова:** рак яичников, лечение, химиоиммунотерапия, интерферон гамма.

### Neoadjuvant chemoimmunotherapy for inoperable ovarian cancer

G.A. Nerodo, E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova, A.Yu. Ardzha, E.V. Verenikina,  
V.P. Nikitina, O.E. Kravtsova, E.S. Bondarenko, E.I. Zolotareva  
Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

**Aim.** To assess the results of neoadjuvant chemoimmunotherapy for patients with inoperable ovarian cancer.

**Methods.** The study included 72 patients with stage IIIC–IV ovarian cancer divided into three groups: with neoadjuvant chemotherapy and with neoadjuvant chemoimmunotherapy with intramuscular and intraperitoneal interferon gamma. Direct and immediate results of the treatment were studied and compared to assess the efficacy of treatment. Besides, ploidy determination and cell cycle analysis were performed on the fresh postoperative specimens by DNA flow cytometry. Immune status was evaluated before and after neoadjuvant therapy.

**Results.** After neoadjuvant polychemotherapy, in the group of intramuscular interferon gamma high-volume surgery was performed in 81.8% of patients, in the group of intraperitoneal interferon gamma — in 87.5% ( $p \leq 0.05$ ), and in the control group (without interferon gamma) high-volume surgery was performed in 34.6% of patients. Recurrence rates were found to be 25% in the group of intraperitoneal interferon gamma ( $p < 0.05$ ) vs. 59.09% in the group of intramuscular interferon gamma and 76.9% in the group without interferon gamma. The study revealed a decreased number of aneuploid tumors in the group of intraperitoneal interferon gamma. The analysis of the immune system showed positive dynamics of the immune status in the groups with interferon gamma.

**Conclusion.** Use of interferon gamma in the complex with neoadjuvant chemotherapy improves direct results of the treatment and extends the time to recurrence; intraperitoneal and intramuscular interferon gamma is characterized by similar positive immunological changes in some cellular immunity parameters; the number of aneuploid tumors in patients with chemoimmunotherapy is lower than in the control group indicating better disease prognosis.

**Keywords:** ovarian cancer, treatment, chemoimmunotherapy, interferon gamma.

Проблема рака яичников остаётся одной из сложных проблем в онкологии. Согласно существующим в литературе данным, рак яичников среди всех злокачественных опухолей находится на пятом месте по количеству случаев, уступая раку молочной железы, колоректальному раку, раку лёгких и раку тела матки, и, несмотря на постоянное усовершенствование методов диагностики и лечения, занимает лидирующее место по показателю смертности [1, 2].

Одна из главных причин смерти — обнаружение злокачественных опухолей в распространённых стадиях более чем в 70% случаев [3].

Даже учитывая тот факт, что рак яичников является заболеванием, чувствительным к химиотерапии, он редко поддаётся полному излечению и склонен к частому и раннему рецидивированию.

Стандартом лечения рака яичников III–IV стадии в настоящее время служит хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией, однако технические трудности, обусловленные распространённостью опухолевого процесса, не позволяют выполнить циторедуктивную операцию в оптимальном объёме. В том случае, когда провести операцию не представляется возможным, первым этапом лечения становится неoadъювантная химиотерапия [4].

Наиболее часто для проведения химиотерапии используют комбинацию паклитаксела и карбоплатина с интервалом 3 нед [5].

Научно доказано, что онкологические больные находятся в состоянии иммунодепрессии различной степени выраженности. Нарушения затрагивают практически все звенья иммунной системы. Учитывая особенности течения заболевания, больные нуждаются в довольно длительной и агрессивной терапии, которая приводит к усугублению иммунодефицита. Вследствие этого определяются существенные нарушения в иммунной системе, которые осложняются различными токсическими реакциями, что в свою очередь препятствует продолжению лечения и тем самым снижает его эффективность [6, 7]. В течение последних лет в комплексном лечении злокачественных опухолей используют иммунотерапию, которая помогает восстановить иммунный статус, а также способствует повышению чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии и оказывает влияние на опухолевый ангиогенез [8, 9].

Одним из таких препаратов служит интерферон гамма (ИФН $\gamma$ ), по своим свойствам являющийся цитокином; он обеспечивает стимуляцию клеточного иммунитета, обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Препарат применяли для лечения ряда онкологических заболеваний, таких как меланома кожи, рак лёгкого, рак шейки матки, рак почки и других локализаций. Для повышения эффективности лечения интерфероны используют в комбинации с противоопухолевыми препаратами [10, 11].

Цель исследования — оценить результаты применения неoadъювантной химиоиммунотерапии у пациенток с неоперабельными формами рака яичников.

В исследование включены 72 пациентки с неоперабельной формой рака яичников III–IV стадии асцитной формы, получавших лечение на базе гинекологического отделения Ростовского научно-исследовательского онкологического института в период с 2013 по 2017 гг. В зависимости от способа проведения неoadъювантной химиотерапии больные были разделены на три группы, идентичные по возрасту, стадиям заболевания и общему состоянию.

Первая группа — 22 больные первичным неоперабельным раком яичников III–IV стадии, которым проводили неoadъювантную химиоиммунотерапию с внутримышечным введением ИФН $\gamma$ . Его вводили внутримышечно в 1-й день 500 тыс. МЕ, во 2-й, 3-й и 5-й дни по 1 млн МЕ, в 4-й день проводили курс полихимиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно, карбоплатин (AUC 6) внутривенно капельно.

Вторая группа — 24 больных первичным неоперабельным раком яичников III–IV стадии, которым проводили неoadъювантную химиоиммунотерапию с внутривенным введением ИФН $\gamma$ . Больным перед началом химиотерапии и после удаления асцитической жидкости в брюшную полость вводили дренаж. Далее проводили внутривенное введение ИФН $\gamma$  в 1-й день 500 тыс. МЕ, во 2-й, 3-й и 5-й дни по 1 млн МЕ, в 4-й день проводили курс полихимиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно, карбоплатин (AUC 6) внутривенно капельно.

Третью группу (контрольную) составили 26 пациенток с первичным неоперабельным раком яичников III–IV стадии, которых подвергали неoadъювантной

полихимиотерапии без введения ИФН $\gamma$  по той же схеме: карбоплатин (AUC 6), паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, интервал между курсами 21 день.

Все больные получили по 2–3 курса полихимиотерапии.

В дальнейшем все больные подвергались хирургическому лечению, которое заключалось в экстирпации матки с придатками, экстирпации или резекции большого сальника или удалении придатков матки — в зависимости от эффективности проведённого лечения.

До проведения планируемого лечения и с целью дифференциальной диагностики и уточнения распространённости опухолевого процесса, а также оценки общего состояния и эффективности проводимой терапии перед каждым курсом полихимиотерапии все больные были подвергнуты общеклиническому обследованию: общий и биохимический анализы крови, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, гинекологический осмотр, уровень маркёров СА-125 и НЕ-4, ирригоскопия, фиброгастроскопия. При необходимости дополнительно выполняли спиральную рентгеноконтрастную компьютерную томографию (СРКТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, колоноскопию и цистоскопию.

После выполнения хирургического этапа уточняли распространённость опухолевого процесса и объём остаточной опухоли. Оценка непосредственных результатов лечения основывалась на изучении общего состояния пациенток каждой группы, переносимости проводимого лечения, уменьшения размеров первичного очага и метастазов, исчезновения плеврита и асцита, снижения уровней опухолевых маркёров СА-125 и НЕ-4. Изучали и сравнивали непосредственные и ближайшие результаты лечения.

Дополнительно в свежем послеоперационном материале методом ДНК-проточной цитометрии изучено и проанализировано содержание клеток, проведены определение ploидности и анализ клеточного цикла в свежем операционном материале. Для анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в тканях опухоли использовали CycleTESTTMPLUS DNA Reagent Kit (кат. №340212, Becton Dickinson). Долю клеток с различным содержанием ДНК

на гистограмме вычисляли как процент общего числа исследуемых клеток. Для оценки степени анеуплоидии вычисляли индекс ДНК как соотношение между значением канала пика G0/G1 опухолевого образца и нормального диплоидного образца. Индекс ДНК диплоидных клеток соответствовал 1,0. Если на ДНК-гистограмме присутствовал один пик, соответствующий нормальному содержанию ДНК в ядрах, опухоль считали диплоидной; если был пик, отличающийся от диплоидного, опухоль считали анеуплоидной.

Учитывая, что больные подвергались химиоиммунотерапии, на этапах лечения проводили оценку иммунного статуса методом проточной цитофлуорометрии на цитометре BD Canto II с помощью панели моноклональных антител для определения уровней Т-, В- и NK-клеток (CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), исследование проводили до начала лечения, после 1-го курса и по окончании неoadъювантного лечения. Уровни цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) — в сыворотке крови и в асцитической жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест».

Все больные давали письменное добровольное информированное согласие на проведение лечения, все исследования выполнены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013).

Возраст больных колебался в пределах от 34 до 77 лет, средний возраст составил 54,9 $\pm$ 1,3 года.

Во всех исследуемых группах преобладала III стадия заболевания: в группе с внутримышечным введением ИФН $\gamma$  — 16 (72,7%) человек, в группе с внутрибрюшинным введением — 18 (75%) больных, в контрольной группе — 19 (73,1%) больных. На IV стадию в группе с внутримышечным введением ИФН $\gamma$  приходились 6 (27,3%) человек, в группе с внутрибрюшинным введением — 6 (25%) больных, в контрольной группе — 7 (26,9%) пациенток. Различия не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

IV стадию заболевания выставляли на основании положительного цитологического исследования материала, полученного при пункции плевральной полости при наличии плеврита, либо при обнаружении по данным СРКТ и УЗИ метастазов в печень,

**Таблица 1.** Оценка непосредственных результатов лечения с применением интерферона гамма и без него

| Группы больных  | Число больных | Полная регрессия | Частичная регрессия | Общий эффект | Стабилизация | Прогрессирование |
|---|---------------|------------------|---------------------|--------------|--------------|------------------|
| Неoadъювантная химиотерапия с внутримышечным введением ИФНγ (n=22)        | 22            | 6 (27,3%)*       | 9 (40,9%)           | 15 (68,2%)   | 7 (31,8%)    | —                |
| Неoadъювантная химиотерапия с внутривнутрибрюшинным введением ИФНγ (n=24) | 24            | 9 (37,5%)*       | 12 (50,0%)          | 21 (87,5%)*  | 3 (12,5%)    | —                |
| Неoadъювантная химиотерапия без введения ИФНγ (n=26)                      | 26            | 1 (3,8%)         | 8 (30,8%)           | 9 (34,6%)    | 15 (57,7%)   | 2 (7,6%)         |

Примечание: \*отличия показателей достоверны по отношению к контрольной группе ( $p \leq 0,05$ ); ИФНγ — интерферон гамма.

либо при положительном цитологическом ответе, полученном после пункции увеличенных паховых или надключичных лимфатических узлов. Подтверждали диагноз путём цитологического исследования асцитической жидкости, полученной в результате лапароцентеза либо трепанобиопсии образования.

В результате проведения 1-го курса неoadъювантной полихимиотерапии в группах с введением ИФНγ уже в первые дни после химиоиммунотерапии отмечены улучшение общего состояния, уменьшение объёма живота, резорбция асцита, увеличение суточного диуреза. ИФНγ хорошо переносился больными, на фоне применения препарата в группе с внутримышечным введением ИФНγ отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр у 45,5% больных, до субфебрильных значений — у 36,4% пациенток. Однако повышение температуры тела было нестойким и купировалось введением жаропонижающих препаратов.

Оценку эффективности лечения проводили после окончания неoadъювантного лечения с учётом изменения локального статуса по данным объективного осмотра и УЗИ органов малого таза и брюшной полости, изменения картины периферической крови и динамики маркёров СА-125 и HE-4, а также учитывали общее состояние больных и выраженность побочных явлений химиотерапии.

Объективные изменения состояния больных до и после проведения неoadъювантной химиотерапии оценивали по данным клинико-инструментальных обследований. С этой целью мы сравнивали

изменение размеров опухоли, оценивали её подвижность, состояние заднего свода, паховых лимфатических узлов, метастазов в большой сальник, пупок, наличие патологического выпота в брюшной полости и полости малого таза. Полученные данные отражены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что после проведённого лечения в группе с внутривнутрибрюшинным введением ИФНγ полная регрессия опухоли отмечена у 9 (37,5%) больных, в группе с внутримышечным введением ИФНγ — у 6 (27,3%) пациенток, в группе без введения ИФНγ — у 1 (3,8%) женщины; отмечены статистически значимые различия по отношению двух групп с введением ИФНγ к группе контроля ( $p \leq 0,05$ ). При оценке общего эффекта от проводимого лечения получены достоверные различия группы с внутривнутрибрюшинным введением ИФНγ и группы без введения ИФНγ (87,5 и 34,6% соответственно). Прогрессирование заболевания отмечено только в группе без применения ИФНγ — в 7,6% случаев.

После проведения 2–3 курсов неoadъювантной полихимиотерапии больным в группе с внутримышечным введением ИФНγ удалось провести оперативное лечение в объёме экстирпации матки с придатками, резекции или экстирпации большого сальника у 18 (81,8%) больных, в группе с внутривнутрибрюшинным введением ИФНγ — у 21 (87,5%) пациентки ( $p \leq 0,05$ ), в контрольной группе операция полного объёма выполнена у 9 (34,6%) больных.

Неполный объём оперативного пособия включал удаление опухолей яичников

**Таблица 2.** Характер выполненных оперативных вмешательств у больных раком яичников в исследуемых группах

| Объём операции | Неoadъювантная химиотерапия с внутримышечным введением ИФНγ (n=22) |      | Неoadъювантная химиотерапия с внутрибрюшинным введением ИФНγ (n=24) |       | Неoadъювантная химиотерапия без введения ИФНγ (n=26) |      |
|----------------|--|------|---|-------|--|------|
|                | Абс.   | %    | Абс.  | %     | Абс.   | %    |
| Полный объём   | 18   | 81,8 | 21*   | 87,5* | 9  | 34,6 |
| Неполный объём | 4  | 18,2 | 3   | 12,5  | 16   | 61,5 |
| Лапаротомия    | —  | —    | —   | —     | 1  | 3,8  |

Примечание: \*отличия показателей статистически значимы по отношению к контрольной группе ( $p \leq 0,05$ ); ИФНγ — интерферон гамма.

с резекцией большого сальника, в группе с внутримышечным и внутрибрюшинным введением таких операций было выполнено 4 (18,2%) и 3 (12,5%) соответственно. В группе без введения ИФНγ операции неполного объёма были выполнены у 16 (61,5%) больных. Пробная лапаротомия выполнена у 1 (3,8%) больной в группе без введения ИФНγ, в группах с применением ИФНγ на фоне химиотерапии пробных операций не было (табл. 2).

Самыми объективными показателями эффективности лечения служат продолжительность жизни пациенток и срок возникновения рецидива заболевания.

Наличие рецидива заболевания оценивали по данным УЗИ и СРКТ в сочетании с повышением уровня опухолевых маркёров СА-125 и НЕ-4.

Частота возникновения рецидива у больных с внутрибрюшинным введением ИФНγ в комплексе с неoadъювантной химиотерапией составила 25% — против 76,9% в группе без применения ИФНγ ( $p < 0,05$ ) и 59,09% в группе с внутримышечным введением ИФНγ.

Средний срок возникновения рецидива в группе с внутримышечным введением ИФНγ составил  $15,6 \pm 1,4$  мес, в то время как в группе без введения ИФНγ —  $11,3 \pm 1,5$  мес.

При сравнении группы с внутрибрюшинным введением ИФНγ и группы с внутримышечным введением средний срок возникновения рецидива составил  $19,3 \pm 1,7$  мес против  $15,6 \pm 1,4$  мес соответственно. Нами получена достоверная разница показателей среднего срока возникновения рецидива в группе с внутрибрюшинным введением ИФНγ по сравнению с группой без введения ИФНγ:  $19,3 \pm 1,8$  и  $11,3 \pm 1,5$  мес ( $p = 0,0121$ ).

Для подтверждения эффекта химиоиммунотерапии методом ДНК-проточной цитометрии в удалённом послеоперационном материале изучали плоидность опухолевых клеток, среднее содержание анеуплоидных опухолей и индекс ДНК (табл. 3).

При анализе ДНК-цитометрических параметров опухоли в группе с проведённой неoadъювантной химиотерапией без введения ИФНγ выявлено преобладание диплоидных опухолей, что составило 61,6% против 38,4% (10 из 26) анеуплоидных опухолей. Среднее содержание анеуплоидных клеток в анеуплоидных опухолях данной группы  $62,2 \pm 8,1\%$ .

Анализ ДНК-параметров в операционном материале у 22 больных группы с неoadъювантной химиоиммунотерапией и внутримышечным введением ИФНγ показал значительное преобладание диплоидных опухолей, что составило 16 (72,8%) против 6 (27,2%) анеуплоидных. Среднее содержание анеуплоидных клеток в опухоли данной группы  $56,21 \pm 5,8\%$ .

В группе с неoadъювантной химиоиммунотерапией и внутрибрюшинным введением ИФНγ количество диплоидных опухолей составило 83,4% (20 из 24), тогда как анеуплоидных — 16,6% (4 из 24). Среднее содержание анеуплоидных клеток составило  $48,1 \pm 1,2\%$ .

Таким образом, на основании представленных в табл. 3 данных получено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ): количество диплоидных опухолей у больных с применением химиоиммунотерапии больше, чем в группе без введения иммуномодулятора.

Анализ состояния иммунной системы у больных ПС–IV стадий рака яичников с применением и без применения ИФНγ показал, что после 1-го курса неoadъювантной

**Таблица 3.** Распределение больных раком яичников с учётом плоидности, среднего содержания анеуплоидных клеток в опухоли и индекса ДНК

| Характеристика групп больных  | Количество диплоидных опухолей | Количество анеуплоидных опухолей | Среднее содержание анеуплоидных клеток, % | Индекс ДНК                 |
|---|--------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------|
| Неoadъювантная химиотерапия без введения ИФН $\gamma$ (n=26)                      | 16 (61,6%)                     | 10 (38,4%)                       | 62,2 $\pm$ 8,1                            | 1,4 $\pm$ 0,05             |
| Неoadъювантная химиотерапия с внутримышечным введением ИФН $\gamma$ (n=22)        | 16 (72,8%)                     | 6 (27,2%)                        | 56,21 $\pm$ 5,8                           | 1,4 $\pm$ 0,05             |
| Неoadъювантная химиотерапия с внутривнутрибрюшинным введением ИФН $\gamma$ (n=24) | 20 (83,4%)                     | 4 (16,6%)                        | 48,1 $\pm$ 1,2                            | 1,11 $\pm$ 0,01<br>*↓, **↓ |

Примечание: \*отличия показателей достоверны по отношению к неoadъювантной химиотерапии без введения интерферона гамма (ИФН $\gamma$ ) —  $p \leq 0,05$ ; \*\*отличия показателей достоверны по отношению к неoadъювантной химиотерапии с внутримышечным введением ИФН $\gamma$  —  $p \leq 0,05$ ; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

полихимиотерапии у пациенток контрольной группы не происходило статистически достоверных изменений исследованных показателей иммунного статуса. У больных, получавших ИФН $\gamma$  внутримышечно, отмечено статистически значимое повышение по сравнению с исходным фоном уровней CD3 $^{+}$ -клеток (с 62,1 $\pm$ 2,8 до 71,4 $\pm$ 3,4%;  $p < 0,05$ ). Внутривнутрибрюшинное введение ИФН $\gamma$  дополнительно приводит к повышению общего процентного содержания лимфоцитов и количества CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ -клеток (с 36,2 $\pm$ 1,6 до 43,2 $\pm$ 2,5%;  $p < 0,05$ ).

Подобная иммунологическая динамика сохранялась и по окончании неoadъювантного лечения.

При оценке иммунного статуса по окончании неoadъювантного лечения у больных, получавших внутримышечное и внутривнутрибрюшинное введение ИФН $\gamma$ , отмечены более высокие по сравнению с исходными уровни CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$  (44,9 $\pm$ 3,78 и 50,6 $\pm$ 5,9 против 36,2 $\pm$ 1,6%;  $p < 0,05$ ). При этом уровень CD16/56 $^{+}$ -лимфоцитов статистически достоверно снижался в группе без введения ИФН $\gamma$  и после внутримышечного введения ИФН $\gamma$  (с 18,8 $\pm$ 2,77 до 12,5 $\pm$ 1,37 и 11,8 $\pm$ 1,88% соответственно;  $p < 0,05$ ), а после его внутривнутрибрюшинного введения снижения данного показателя не отмечено (18,0 $\pm$ 3,1%), что свидетельствует о большей сохранности НК-звена иммунной системы при внутривнутрибрюшинном методе введения препарата.

Изучение состава провоспалительных цитокинов сыворотки крови больных сравниваемых групп показало разнонаправленную динамику уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО $\alpha$  у больных, получавших и не получавших ИФН $\gamma$ . Так, в группах с применением ИФН $\gamma$  и в группе без введения ИФН $\gamma$  до начала лечения не было статистически значимых различий по содержанию ИЛ-6 (19,6 $\pm$ 5,7 и 25,2 $\pm$ 6,6 пг/мл;  $p > 0,05$ ), а после 1-го курса они выявлены: в группе без введения ИФН $\gamma$  его уровень составил 32,2 $\pm$ 7,3 пг/мл, а в группах с применением ИФН $\gamma$  — 13,0 $\pm$ 4,2 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Сходные различия отмечены по уровням ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ . В группе без введения ИФН $\gamma$  уровень ИЛ-8 возрос в динамике лечения с 44,7 $\pm$ 10,9 до 66,4 $\pm$ 21,2 пг/мл, а в группах с применением ИФН $\gamma$  снизился с 38,5 $\pm$ 9,1 до 22,2 $\pm$ 6,7 пг/мл, при этом статистически достоверные различия определялись после 1-го курса неoadъювантной химиотерапии ( $p < 0,05$ ).

Содержание ФНО $\alpha$  в группе без применения ИФН $\gamma$  после неoadъювантной химиотерапии не менялось (3,0 $\pm$ 0,6 и 3,2 $\pm$ 0,7 пг/мл соответственно), а у больных в группах с применением ИФН $\gamma$  происходило снижение его уровня с 4,0 $\pm$ 1,1 до 1,7 $\pm$ 0,03 пг/мл, при этом различия оказались статистически значимыми по сравнению как с исходными данными, так и с показателями контрольной группы в динамике ( $p < 0,05$ ).

В асцитической жидкости исследовали уровни цитокинов до начала лечения и после 1-го курса полихимиотерапии. В результате получено статистически значимое снижение уровня ИЛ-8 после неoadъювантной полихимиотерапии с включением ИФН $\gamma$  с  $321 \pm 56$  до  $168 \pm 39$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), что предположительно свидетельствует о снижении её токсического и проонкогенного потенциала.

## ВЫВОДЫ

1. Применение интерферона гамма в комплексе с неoadъювантной химиотерапией как при внутримышечном, так и при внутрибрюшинном введении препарата целесообразно, так как улучшает непосредственные результаты лечения, что позволило большинству больных, получавших химиотерапию в комплексе с интерфероном гамма, выполнить оптимальную циторедуктивную операцию. При внутрибрюшинном введении количество выполненных операций было достоверно выше, чем в группе без введения интерферона гамма.

2. При оценке сроков возникновения рецидивов в группах с введением интерферона гамма отмечен более продолжительный средний срок до возникновения рецидива, чем без введения интерферона гамма, достоверно выше при внутрибрюшинном введении по отношению к группе контроля. Кроме того, количество анеуплоидных опухолей у пациентов с применением химиоиммунотерапии ниже, чем в группе без введения иммуномодулятора, что служит хорошим прогностическим фактором.

3. Внутрибрюшинное и внутримышечное введение интерферона гамма приводит к сходным позитивным иммунологическим изменениям по сравнению с исходным фоном (в отличие от группы без применения интерферона гамма), по ряду показателей клеточного иммунитета некоторые преимущества отмечены при внутрибрюшинном введении.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. *GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013; E359–E386.
2. Bookman M.A. Optimal primary therapy of ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (suppl. 1): i58–i62. DOI: 10.1093/annonc/mdw088.
3. Wenham R.M. Ovarian cancer: a bright future. *Cancer Control.* 2011; 18: 4–5. DOI: 10.1177/107327481101800101.

4. Lederman J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (suppl. 6): vi24–vi32. DOI: 10.1093/annonc/mdt333.

5. *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)*. Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2016; 524 с. [*Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholei (RUSSCO)*. (Practical recommendations on the medical treatment of malignant tumors (RUSSCO).) Ed. by V.M. Moiseenko. Moscow: Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii». 2016; 524 p. (In Russ.)]

6. Шалашная Е.В., Горошинская И.А., Неродо Г.А. и др. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro*. *Сибирский онкол. ж.* 2008; (2): 50–54. [Shalashnaya E.V., Goroshinskaya I.A., Nerodo G.A. et al. Study of the influence of chemotherapy drugs on the level of endogenous intoxication, intensity of free radical oxidation and membrane apparatus of blood cells of patients with cervical cancer recurrence *in vitro* experiments. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2008; (2): 50–54. (In Russ.)]

7. Кит О.И., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А. и др. Особенности общего и локального иммунитета при одиночном и синхронном первично-множественном раке толстой кишки. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2012; (5): 38. [Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Nikipelova E.A. et al. Peculiarities of general and local immunity at solitary and synchronous primary-multiple colon cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (5): 38. (In Russ.)]

8. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина. 2011; 152 с. [*Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy*. (Guidance on chemotherapy for cancer.) Ed. by N.I. Perevodchikova. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2011; 152 p. (In Russ.)]

9. Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю. и др. Применение ингарона в комплексе с химиотерапией у больных раком яичников III–IV стадий. *Фундаментал. исслед.* 2015; (1–8): 1649–1654. [Nerodo G.A., Novikova I.A., Zlatnik E.Yu. et al. Application of ingaron in combination with chemotherapy in patients with stage III–IV ovarian cancer. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; (1–8): 1649–1654. (In Russ.)]

10. Шмелёв В.А., Личиницер М.Р., Абрамов М.Е. и др. Инновационный противоопухолевый цитокиновый препарат ингарон. *Мед. алфавит. Диагност. радиол. и онкотерап.* 2013; 3–4: 60–68. [Shmelev V.A., Lichinitser M.R., Abramov M.E. et al. Innovative antitumor cytokine drug Ingaron. *Meditsinskiy alfavit. Diagnosticheskaya radiologiya i onkoterapiya*. 2013; 3–4: 60–68. (In Russ.)]

11. Арджа А.Ю., Пржедецкий Ю.В., Неродо Г.А. и др. Самоорганизация сыворотки крови больных с распространенными формами рака яичников при химиотерапии в сочетании с ингароном. *Международ. ж. эксперим. образования*. 2013; (10–2): 226–232. [Ardzha A.Yu., Przhedetsky Yu.V., Nerodo G.A. et al. Self-organization of the blood serum in patients with extensive ovarian cancers under chemotherapy in combination with ingaron. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2013; (10–2): 226–232. (In Russ.)]