

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГЕРФАНОВА Евгения Викторовна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ ПО ДАННЫМ МОЛЕКУЛЯРНО-
БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ
И МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Солодкий Владимир Алексеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН;
Антонова Ирина Борисовна,
доктор медицинских наук

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Дизайн исследования	42
2.2. Клиническая характеристика больных	44
2.3. Методы исследования.....	50
2.3.1. Лабораторные методы исследования	52
2.3.2. Лучевые методы исследования.....	55
2.4. Схема лекарственной терапии	61
2.5. Оценка эффективности проводимой терапии, дальнейший мониторинг.....	64
2.6. Оценка общего состояния и качества жизни больных раком яичников.....	71
Глава 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.....	77
3.1. Оценка ближайших результатов лечения больных асцитной формой серозного рака яичников III стадии.....	77
3.1.1. Оценка эффективности НХТ в исследуемых группах.....	77
3.1.2. Оценка эффективности хирургического этапа комбинированной терапии первичного рака яичников.....	93
3.2. Оценка отдаленных результатов лечения больных асцитной формой серозного РЯ III стадии	100
3.2.1. Роль молекулярно-биологических опухоль-ассоциированных маркеров в сыворотке крови и в асците при ранней диагностики рецидивов рака яичников....	101
3.2.2. Роль лучевых методов исследования (эхография, ПЭТ-КТ, МРТ, МСКТ) в ранней диагностике рецидивов асцитной формы серозного рака яичников III стадии	105
3.3. Оценка общего состояния и качества жизни больных раком яичников.....	120
3.4. Побочные эффекты терапии в исследуемых группах	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	130
ВЫВОДЫ.....	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158
Приложение А (справочное). Стадирование рака яичников по TNM (2017) и FIGO (2014).	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний во всем мире. Ежегодно он выявляется не менее, чем у 230 000 женщин: чаще в странах Восточной Европы, преимущественно в Сербии (16,6⁰/₀₀₀₀), Белоруссии (15,4⁰/₀₀₀₀), Польше (14,7⁰/₀₀₀₀), Латвии (14,3⁰/₀₀₀₀) и некоторых изолированных социумах (Бруней 16,0⁰/₀₀₀₀, на островах Фиджи 12,2⁰/₀₀₀₀), реже в странах с традиционным укладом жизни (Саудовская Аравия 3,6⁰/₀₀₀₀, Узбекистан 3,5⁰/₀₀₀₀) (Ferlay J., Bray F., 2019) [1, 3] В РФ заболеваемость РЯ составляет 11,1⁰/₀₀₀₀, смертность 5,6⁰/₀₀₀₀, а средняя 5-летняя продолжительность жизни составляет 25–45% [2]. Одной из сложнейших проблем в терапии РЯ остаются больные асцитной формой III-IV стадий.

Следует отметить, что эпителиальный злокачественный процесс в яичниках отличается достаточно выраженным многообразием, которое отражено в существующих морфологических классификациях [4, 5].

В этой связи, мы изначально ограничили рамки настоящего исследования серозной асцитной формой заболевания, опираясь на концепцию о двух его патогенетических вариантах (Ашрафян, 2002) [6]. Эта точка зрения в последние годы стала разделяться рядом ведущих исследователей РЯ (Foster R., 2017; Mor G., 2018; O`Connor M. L., 2015, Yang L., 2018).

Немаловажным фактором, развивающим эту концепцию, стали многочисленные исследования, свидетельствующие о роли опухолевых стволовых клеток (ОСК) и воспаления в канцерогенезе асцитной формы РЯ [7, 8, 9, 10]. В результате многократных овуляторных травм покровного эпителия яичников формируется очаг хронического асептического воспаления, что стимулирует клетки поверхностного эпителия к постоянной пролиферации, увеличивая вероятность генетических повреждений и накопления эпигенетических модификаций, формируется пул ОСК, образующих онкосфериоды, циркуляторным руслом для которых становится не только крово- и лимфоток, но и выпотная жидкость: асцит и плеврит [11, 12].

В современном понимании опухолевый асцит рассматривается как микро-среда, содержащая широкий спектр медиаторов воспаления, проангиогенных факторов, молекул межклеточной адгезии, фибробластов, иммунных и мезенхимальных клеток, а также целый ряд других ключевых сигнальных молекул, способствующих обширной внутрибрюшной диссеминации опухолевых клеток и появлению нечувствительных к стандартной химиотерапии (ХТ), рецидивных и метастатических форм заболевания [11, 12, 13].

Асцитные формы серозного РЯ характеризуются наиболее тяжелым течением заболевания, что связано с его патогномичными симптомами, вследствие обширной диссеминации опухолевых клеток. Неoadъювантная ХТ (НХТ) в подобных клинических ситуациях применяется на первом этапе противоопухолевого лечения с целью достижения возможности выполнения оптимальной циторедукции и уменьшения числа послеоперационных осложнений.

В настоящее время в медицинском сообществе врачей онкологов-гинекологов широко обсуждается вопрос о выборе наиболее эффективной тактики лечения (НХТ или операция) у пациенток с асцитной формой серозного РЯ. Для этих целей предложены ряд систем и шкал (например, расчет индекса перитонеального канцероматоза (PCI)), тем не менее все они не имеют достаточной специфичности и чувствительности, в связи с чем поиск маркеров эффективности НХТ не теряет своей актуальности.

Широко известным лабораторным маркером, отражающим воспалительное звено при серозном РЯ, является опухолевый антиген СА-125 – неспецифический, но в сегодняшней клинической интерпретации, простой и доступный способ охарактеризовать в динамике развитие злокачественного процесса [14, 15]. В настоящее время внимание исследователей нацелено на изучение уровней спектра цитокинов (ЦК) в различных биологических средах, включая асцит, как прогностических маркеров течения серозного РЯ [12, 16, 17].

Исследовательские работы в области молекулярной биологии продемонстрировали, что ЦК – IL-4, IFN, TNF- α , IL-12, IL-2 – обладают противоопухолевым действием. IL-1, IL-15, IL-6 могут секретироваться злокачественными клет-

ками, способствуя экспансии опухоли [18, 19, 20]. При этом избыточная продукция ЦК клетками микроокружения опухоли способствует ее ускоренному росту, за счет активации ангиогенеза, и метастазированию. Некоторые ЦК, например, IL-6 и другие, могут вырабатываться как туморогенными, так и неизменными клетками, стимулируя пролиферативные процессы [18, 20, 21, 22].

Таким образом, приступая к формированию целей и задач исследования, мы исходили из того, что асцитный вариант серозного РЯ III стадии:

- является процессом системным;
- представлен высоким пулом ОСК;
- сопровождается воспалительной реакцией;
- экспрессирует ЦК.

Эти ключевые характеристики сделали возможным коррекцию принципов терапии РЯ, обосновывая, в первую очередь, необходимость научного поиска и включения в схему НХТ препаратов, способных непосредственно влиять на ОСК и иметь противовоспалительный эффект.

В то же время установка на проведение НХТ потребовала изучения дополнительных прогностических и оценочных факторов, а именно провоспалительных ЦК. В научных работах последних десятилетий были описаны не только противовоспалительные свойства, но и способность ингибирования ОСК некоторыми лекарственными препаратами, широко используемыми для лечения соматических неопухолевых заболеваний. [23, 24, 25].

В основе такого ингибирования может находиться множественное блокирование молекулярных мишеней как самих ОСК (белки эмбриональных сигнальных каскадов Wnt, Notch, Hedgehog и каскадов ростовых факторов EGF, FGF, PDGF, ферменты JNK, iNOS, ЦОГ-2, STAT3), так и их провоспалительных лигандов (цитокины, хемокины, VEGF, HIF α , MMPs) [26, 25, 27, 28].

Среди противоопухолевых соединений растительного происхождения заслуживают внимания и индольные производные – индол-3-карбинол (I3C) и его метаболит-3,3-дииндолилметан (DIM).

Один из механизмов гормонозависимого противоопухолевого действия IЗС заключается в его взаимодействии с арилкарбоновыми рецепторами (AhR), другой эстроген-независимый механизм направлен на подавление активности фермента – циклооксигеназы (ЦОГ-2), участвующего в биосинтезе простагландинов [29, 30, 31, 32, 33].

Последние годы привнесли новые доказательства эффектов IЗС и DIM в отношении ОСК, что обусловлено способностью данных веществ специфически блокировать ключевые молекулярные мишени как самих ОСК, так и растворимые факторы, являющиеся компонентами сигнальных каскадов, ответственных за жизнеспособность и туморогенные свойства ОСК, в том числе их химиорезистентность и метастатическую активность, включая, Wnt, STAT, факторы роста (TGF и др.) и их рецепторы, факторы транскрипции, матриксные металлопротеиназы, цитокины, проангиогенные факторы VEGF и HIFa и ряд других [26, 28, 34, 35]

Недавно было показано, что антиинвазивные и антиметастатические свойства IЗС и его метаболитов обусловлены подавлением экспрессии ключевых сигнальных белков, опосредующих процесс эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) опухолевых клеток [26, 36]

Учитывая выше обозначенное, можно предполагать, что препараты на основе IЗС обладают противоопухолевым действием *in vivo*: снижают вероятность метастатического поражения, подавляют асептическое хроническое воспаление, влияя на ассоциированные с ним биологические процессы (патологический неангиогенез, гиперпролиферация, снижение иммунной защиты, генетическая нестабильность), а также обладают эпигенетической активностью [29].

В связи с чем, применение препаратов на основе IЗС в составе общепринятой комбинированной терапии больных РЯ, вероятно, способны повышать эффективность ХТ и оказывать положительное влияние на исход заболевания в целом. Объективно оценить результаты проводимой терапии, прогностическую значимость молекулярно-биологических маркеров в биологических жидкостях у больных в современном мире позволяет высокий уровень развития лучевой диагностики. Тем не менее имеющиеся ограничения в доступности населения к магнит-

но-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ), несоблюдение строгих сроков диспансерного наблюдения за онкологическими пациентами после завершения первичного лечения, отсутствие профильных специалистов, технические ограничения методов не могут решить проблему раннего выявления рецидивов РЯ. В настоящее время в мире широко разрабатываются и внедряются в практику различные шкалы для систематизации результатов лучевых методов исследований (RECIST – оценка эффективности противоопухолевого лечения, PCI – для оценки резектабельности опухоли, ORADS – для оценки степени злокачественности опухоли яичников и т. п.) и стандартизации их клинического применения.

Цель исследования: изучить результаты различных вариантов комбинированной терапии больных асцитной формой серозного РЯ III стадии с использованием лучевых методов диагностики и оценить прогностическую значимость молекулярно-биологических маркеров воспаления.

Задачи исследования

1. Изучить динамику уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров (цитокинов) в асците у больных с серозным РЯ III стадии до и после НХТ по стандартной схеме в составе различных вариантов комбинированного лечения (в сочетании с ИЗС-содержащим препаратом и без него), выявив среди них маркеры, имеющие наибольшее прогностическое значение.

2. Оценить эффективность НХТ и резектабельность опухоли при различных вариантах комбинированного лечения асцитной формы серозного РЯ III стадии с использованием лучевых методов диагностики (МРТ, КТ, УЗИ).

3. Оценить характер дальнейшего прогрессирования заболевания у пациентов с асцитной формой серозного РЯ III стадии при различных вариантах комбинированного лечения с использованием лучевых методов диагностики (МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, УЗИ).

4. Изучить общую пятилетнюю и безрецидивную выживаемость у пациентов с асцитной формой серозного РЯ III стадии после различных вариантов комбинированного лечения.

5. Оценить качество жизни больных с асцитной формой серозного РЯ III стадии на фоне различных вариантов комбинированной терапии.

Научная новизна. Выявлены прогностические молекулярно-биологические маркеры воспаления в асцитической жидкости у больных серозным РЯ III стадии, проведена оценка динамики изменений экспрессии их уровней и корреляции с сывороточным уровнем онкомаркера СА-125 до и после НХТ в исследуемых группах. Проведена объективная оценка как эффективности НХТ, так и характера рецидивов при различных вариантах комбинированного лечения у больных асцитной формой серозного РЯ III с использованием лучевых методов диагностики. Удалось оценить общую пятилетнюю и безрецидивную продолжительность жизни, качество жизни у больных при различных вариантах комбинированного лечения асцитной формой серозного РЯ III стадии.

Практическая значимость

Отсутствие динамики снижения ЦК в асците на фоне проводимой НХТ позволяет судить о недостаточной ее эффективности и неблагоприятном течении (более короткий безрецидивный период, меньшая 5-летняя продолжительность жизни) серозного РЯ III стадии.

Продемонстрировано повышение эффективности как НХТ (на основе таксан- и платиносодержащих препаратов), так и комбинированного лечения, в целом, больных асцитной формой серозного РЯ III стадии, дополнительно получавших ИС, за счет повышения частоты оптимальной циторедуктивной операции. При раннем выявлении диссеминированных рецидивов серозного РЯ III стадии предпочтение отдается ПЭТ-КТ, при локальных рецидивах опухоли в малом тазу – приоритетнее МРТ органов малого таза, их своевременное выявление и терапия позволяет улучшить качество жизни больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование динамики снижения уровней ЦК: IL-6, IL-8, IL-10, Hu-MSP и Hu G-CSF, TNF-а в асците до и после НХТ у больных серозным РЯ III стадии позволяет оценить эффективность ХТ, а также спрогнозировать длительность безрецидивного периода.

2. Более высокая точность расчета индекса перитонеального канцероматоза (PCI) с целью оценки эффективности НХТ по данным МРТ, по сравнению с эхографией и МСКТ, позволяет снизить число пробных лапаротомий и неоптимальных циторедуктивных операций.

3. Использование препарата I3C в составе комбинированного лечения III стадии серозного РЯ в качестве сопроводительной терапии улучшает прогноз заболевания.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования используются в практической работе ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава РФ, а также в ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные положения диссертации были доложены на 21-м Европейском конгрессе онкогинекологов (ESGO-21) 02.11.2019, а также обсуждены на II Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов» 13.05.2017 и на II Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до менопаузы» 13.02.2019. Апробация работы состоялась в ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава России 07 сентября 2020 года.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК, и 2 – в зарубежных источниках. Получен патент РФ на изобретение № 2582939 от 06.04.2016.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 175 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературных данных, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы включает в себя 193 источника, из которых 70 отечественных и 123 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 36 рисунками.

Глава 1. ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смерти населения во все мире [1, 2]. По данным ВОЗ в предстоящие двадцать лет число больных с впервые выявленными злокачественными новообразованиями и доля летальных исходов среди них будет увеличиваться ежегодно [37]. Преломление негативной тенденции требует активной работы и внедрения новых технологий от врачей всех специальностей уже сегодня. Особые обязательства вменяются не только онкологу, но и врачу акушеру-гинекологу: в их сфере деятельности – профилактика, диагностика, лечение опухолей женской репродуктивной системы – весомая часть больных раком – более 16% [3, 2, 37].

Рак яичников занимает третье место по заболеваемости после рака шейки и тела матки в большинстве стран. Ежегодно он выявляется не менее, чем у 230 000 женщин: чаще в странах Восточной Европы, преимущественно в Сербии (16,6⁰/0000), Белоруссии (15,4⁰/0000), Польше (14,7⁰/0000), Латвии (14,3⁰/0000) и некоторых изолированных социумах (Бруней 16,0⁰/0000, на островах Фиджи 12,2⁰/0000), реже в странах с традиционным укладом жизни (Саудовская Аравия 3,6⁰/0000, Узбекистан 3,5⁰/0000) [1, 2]. В РФ заболеваемость РЯ составляет 11,1⁰/0000, а кумулятивный риск развития данной патологии до 75 лет в нашей стране составляет 1,21%, риск летального исхода ниже 0,7% [3, 38].

Средний возраст больных с впервые выявленным РЯ варьирует в разных странах в интервале 55–65 лет (в РФ 58 лет), соответствуя постменопаузальному периоду [37, 3, 38, 29].

Смертность при РЯ остается самой высокой среди онкогинекологической патологии: ежегодно в мире погибает более 152 000 женщин, из них в РФ более 8000 (5,6⁰/0000) [29, 1, 2, 3]. Летальность на первом году жизни после установления диагноза повсеместно достигает 20–30%, что связано с выявлением данного заболевания преимущественно на поздних III–IV стадиях (более 60%), характеризующихся диссеминированным опухолевым ростом, нередко сопровождаемым скоплением внутрибрюшного и/или внутриплеврального выпота [3, 38, 37, 39].

Пятилетняя выживаемость больных при таких распространённых процессах не превышает 30% [39, 3]. Если диагноз РЯ удастся установить на ранних I-II стадиях, при более локализованных формах злокачественного процесса, то вероятность пятилетнего излечения достаточно высока и может превышать 90% [39, 37, 38, 3].

Учитывая, что современная терапия первичного РЯ достаточно «однотипна» и подразумевает под собой сочетание хирургического метода в его наиболее оптимальном объёме с химиотерапевтическим лечением таксан- и платиносодержащими препаратами; предполагалось, что смещение акцента на этап ранней диагностики приведёт к значимой положительной динамике в этом направлении.

Тем не менее в настоящее время широко распространённый скрининг в виде сочетания онкомаркера СА-125 с трансвагинальным ультразвуковым исследованием оказался малоэффективен [41, 40, 42]. Внедряемый алгоритм ROMA, основанный на мониторинге двух биомаркеров, HE4 и СА-125, также не смог существенно повлиять на сложившуюся ситуацию [42, 40, 43].

По наблюдению Американского онкологического общества, не смотря на все предпринимаемые усилия и активное финансирование программ по борьбе с онкологическими заболеваниями, за последние 70 лет (с 1950 г.) смертность от РЯ снизилась не столь значительно, как от РТМ или от РМЖ [46]. Это связано с рядом причин, в основе которых лежит отсутствие четко обоснованного и общепринятого представления об этиологии и патогенезе РЯ [42].

В становление теоретических основ его раннего канцерогенеза, внесли свой вклад многие поколения отечественных и зарубежных исследователей [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Благодаря их работам накоплены неоспоримые данные о влиянии на риск развития РЯ числа родов, о генетически наследуемом («семейном») раке, об отягощающей роли асцита и плеврита на течение заболевания, о неоднородности, отсутствии четкой стадийности в его опухолевой прогрессии и т. д. Тем не менее в *ряде* доктрин эти общепринятые факты чаще представляются как звенья одной мозаики, а не последовательной цепочки событий.

Современная концепция о двух патогенетических вариантах спорадического РЯ учитывает выше указанные тезисы и основана на последних данных молеку-

лярной биологии и эпигенетики (Ашрафян, 2004) [6, 31]. Её суть состоит в том, что «...индуцирующей составляющей в развитии спорадического РЯ становится патологическая пролиферация в ходе повреждения покровного эпителия яичников во время овуляции (Fathalla M. F., 1971); источником которой становится опухолевая стволовая клетка, при этом дальнейшие события могут развиваться по двум вариантам: если покровный эпителий представлен производными Мюллера, то изначально имеет место относительно локализованный опухолевый процесс в зоне яичников или малого таза, постепенно распространяющийся по брюшной полости (I вариант)» [6]. При локализованных вариантах РЯ наблюдается многообразие гистологических типов (эндометриодный, муцинозный, серозный, светлоклеточный рак). «...Если же покровный эпителий представлен мезотелиальным компонентом, то пролиферативный импульс распространен на весь мезотелий, и при этом изначально имеет место обширное опухолевое поле (весь мезотелий брюшной полости, а в ряде случаев и плевральной полости), формируется II вариант РЯ, где заболевание изначально носит системный характер, и невозможно зафиксировать начальный этап канцерогенеза в том смысле, который подразумевается для солидных опухолей...» [6]. В онкогинекологической практике чаще наблюдается II вариант спорадического РЯ [26, 47, 49]. Единым следствием представленной патологической клеточной пролиферации становится накопление генетических поломок и мутаций, приобретение клетками опухолевых свойств. Клинически эти изменения проявляются не сразу, поскольку канцерогенный эффект отдален от воздействия причинного фактора на величину латентного периода, длящегося годами [31, 11, 54].

Данная гипотеза в качестве рабочей была принята в отделении онкогинекологии ФГБУ РНЦРР (директор академик РАН, д. м. н., профессор Солодкий В. А.) с 2004 года. Одним из ключевых моментов при РЯ является число состоявшихся овуляций за весь репродуктивный период жизни женщины. В соответствии с вышесказанным и клиническими наблюдениями предполагается, что риск развития спорадического РЯ можно снизить за счет увеличения продолжительности ановуляторного периода естественным или искусственным путем (при увеличении ко-

личества родов, длительности лактации, а также при приеме пероральных контрацептивных) [26, 56].

Для женщин, которые регулярно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, парацетамол), также доказано снижение риска развития целого ряда опухолей, в том числе и РЯ [7, 55].

К настоящему моменту упомянутые превентивные меры не принесли желаемых результатов, ввиду негативных тенденций в современном обществе к ограничению рождаемости и искусственному вскармливанию. Высокий показатель числа аборт в мире, около 56 млн ежегодно, свидетельствует об отсутствии эффективного применения не только КОК, но и других методов контрацепции [57, 58]. Длительное применение различных НПВС сопровождается рядом побочных эффектов и требует регулярного медицинского контроля.

Таким образом, в настоящее время борьба за профилактику РЯ остается проигранной, что вынуждает отступать специалистов на следующие рубежи обороны, совершенствуя диагностику и повышая эффективность терапии.

В рамках представленной концепции патогенеза РЯ такой знаковой границей становится момент образования опухолевой стволовой клетки (ОСК).

Нормальная стволовая клетка приобретает статус опухолевой в результате специфических мутаций, в условиях активного деления и регенерации ткани на фоне длительного хронического воспаления, порождаемого при РЯ овуляцией, а «...гистогенетическая связь поверхностного эпителия яичника (мезотелий) с мезотелием брюшины и плевры формирует единый пролиферативный импульс, обеспечивая обширное опухолевое поле на самых ранних этапах канцерогенеза – второй вариант РЯ...» [6, 27, 8, 59]. При таком варианте спорадического РЯ возможности эффективного скрининга, скорее всего, будут ограничены [31, 40].

При анализе данных по более чем 300 больным РЯ, поступивших на лечение в отделение онкогинекологии ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, было выявлено, что при серозном морфотипе опухоли диагноз был установлен на I-II стадии не более чем у 20%, в то время как при эндометриоидной и муцинозной аденокарциномах эти

показатели достигали 59% и 53%, соответственно [60]. Схожие результаты описаны и в зарубежных источниках [61, 62].

Вышепредставленное утверждение, что рак возникает из ОСК, в настоящее время поддерживается огромным числом исследователей, обретая все больше сторонников. «ОСК были впервые обнаружены при миелолейкозе в начале XX века, а впоследствии были выявлены практически во всех солидных опухолях, включая РЯ» [64, 70]. «С момента открытия главным доказательством существования и золотым стандартом идентификации ОСК считается их способность индуцировать рост вторичных опухолей – фенокопий первичных очагов – при ксенотрансплантации малого количества (10–500) таких клеток иммунодефицитным животным» [63, 65, 66, 70]. О возможности перевивки злокачественных опухолей лабораторным животным сообщалось уже в конце XIX – начале XX вв. (Новинский М. А., Петров Н. Н.), но только достигнутый в последнее десятилетие уровень техники позволил окончательно подвести теоретический базис под этот эксперимент.

ОСК имеют характерный спектр экспрессируемых белков-маркеров, многие из которых экспрессируются и нормальными стволовыми клетками. Это поверхностные мембранные антигены, участвующие в регуляции межклеточных взаимодействий и клеточной подвижности (CD44, CD133, интегрины); ферменты детоксикации, влияющие на дифференцировку (альдегиддегидрогеназа (ALDH)); тепломераза; ABC-(ATP-binding cassette)-трансмембранные транспортеры; компоненты эмбриональных сигнальных каскадов, обеспечивающих самообновление ОСК (Notch, Wnt, Hedgehog); хемокиновый рецептор CXCR4; факторы транскрипции (OCT3/4, NANOG, SOX2, NF-κB). Некоторые из них, например CD44, CD133, ALDH и др., считаются универсальными, т. к. детектируются в ОСК широкого спектра опухолей. Другие – определяют индивидуальный опухолеспецифический «молекулярный портрет» ОСК [11, 67, 27, 66, 68].

Овариальные ОСК отличает от ОСК других видов рака повышенный уровень пластичности и мультипотентности, что отражается в широкой вариабельности их молекулярно-генетического портрета для опухолей разных гистотипов, а также внутри одного опухолевого гистотипа у разных пациентов [7, 67, 22, 59, 69].

Вместе с тем, справедливость концепции канцерогенеза из ОСК доказывается не только генотипическим сходством нормальных и ОСК, «...но и общностью других важнейших свойств: помимо способности к самообновлению и дифференцировке, для тех и других клеток характерны повышенная антиапоптотическая и теломеразная активность, способность к миграции и метастазированию, обусловленная, в первую очередь, умением расти и размножаться в свободном, неадгезивном состоянии...», а также устойчивость к химио- и радиотерапии [71, 70, 27, 72].

Подробное раскрытие биомеханической природы явления химиорезистентности позволит широко подвинуться в лечении злокачественных опухолей различных нозологий. Для РЯ описана резистентность к наиболее эффективным препаратам на основе платины, широко применяемым в качестве стандартной терапии первой линии: при отсутствии эффекта от платиносодержащей ХТ первичная опухоль или ее рецидив признается платинорезистентной, если прогрессирование заболевания наблюдают в течение 6 месяцев после ее завершения, то опухоль считают платинорезистентной [73,75]. Выделяют также подгруппу частично платиночувствительных рецидивов, возникающих в сроке от 6 до 12 месяцев после завершения указанной ПХТ [74,76].

Согласно представленной классификации рецидивы РЯ, отвечающие на лечение препаратами на основе платины диагностируют не более чем у 55% больных [73, 76, 77, 78]. В настоящее время решение данной проблемы подразумевает смену схем лечения по мере развития клинической резистентности к используемым препаратам. Тем не менее результаты исследований демонстрируют, что объективный эффект от ХТ 2-й линии у таких больных не превышает 10–40% [73, 79, 80].

Установлено, что даже после однократного применения стандартной химио- и лучевой терапии количество клеток с фенотипом ОСК в опухолевой ткани, а также их туморогенный потенциал драматически увеличиваются [81, 22, 82, 98]. «Обогащение популяции ОСК в результате инкубации опухолевых клеточных линий с препаратами традиционной ХТ (доксорубицином, цисплатином, этопози-

дом, митоксантроном и др.) является одним из базовых методов получения ОСК в лабораторных условиях» [71, 83].

Другими словами, современная противоопухолевая терапия при РЯ направляет все свои усилия на избавление от основной массы дифференцированных опухолевых клеток, не оказывая значимого влияния на ОСК [71, 84].

Кроме того, современная общепринятая мера ее эффективности – оценка лечебного патоморфоза и объем циторедукции, не может являться истиной, ввиду отсутствия данных об ОСК, их численности, спецификации и распространении (в ряде научных работ отмечена несправедливая корреляция между лечебным патоморфозом при РЯ и безрецидивной выживаемостью (БРВ) больных, а увеличение общей выживаемости при оптимальном хирургическом лечении может быть также связана с механическим удалением некоторой доли ОСК) [83].

В многочисленных исследованиях способные к миграции ОСК были обнаружены не только в очагах инвазивного роста первичных опухолей, но и выделены из образцов периферической крови, пунктатов спинного мозга больных раком.

Причем этот процесс миграции\метастазирования начинается на самых ранних этапах патологической пролиферации [85, 86].

Дальнейшая судьба описываемых ОСК определяется их микроокружением – «нишей». В норме «ниша» стволовых клеток – это состоящее из гетерогенной клеточной популяции анатомически ограниченное пространство, которое обеспечивает тонкую настройку регуляции их самообновления, роста и дифференцировки [87, 11, 88, 89, 90]. Благодаря совокупному действию сигнальных молекул, секретируемых нишей, а также создаваемой в ней микросреде (гипоксия, пищевая депривация, рН) в физиологических условиях недифференцированные стволовые клетки, как правило, находятся в состоянии покоя (в фазе G₀ клеточного цикла) и их численность остается на постоянном уровне. Если возникает необходимость восстановления утраченного по тем или иным причинам клеточного пула, например, при обновлении и регенерации тканей в случае их повреждения или физиологической гибели, ниша стимулирует выход стволовых клеток из состояния покоя и запуск процессов их асимметричного деления и дифференцировки. Таким

образом, опухолевые клетки приобретают способность к неконтролируемой пролиферации и «агрессивный» молекулярно-генетический фенотип [90, 91].

Формирование такого фенотипа путем «эпителиально-мезенхимального перехода» (EMT) у ОСК клеток ассоциирован с их миграционной и инвазивной активностью.

Данный феномен эпителиально-мезенхимального перехода описан как процесс, в результате которого стволовые клетки подавляют свой эпителиальный фенотип, обретая мезенхимальные свойства (MET-фенотип), а при необходимости восстановить способность к образованию эпителиальных ростков вновь возвращают его себе (EMT-фенотип). Посредством описанного механизма протекают важные события эмбриогенеза и регенерации тканей, а при канцерогенезе – метастазирования [89, 90, 59, 92, 94].

Таким образом, ОСК, получившие под влиянием микроокружения миграционные свойства, образуют неактивные (дормантные) микрометастатические очаги – «преметастатические ниши». Реактивация таких микрометастазов в различные промежутки времени после первичного лечения приводит к возникновению опухолевых рецидивов и клинически выявляемых макрометастазов [11, 93, 90].

В отличие от большинства солидных опухолей при втором патогенетическом варианте РЯ исходный «...пролиферативный импульс распространен на весь мезотелий», способствуя стремительному нарастанию критической массы ОСК, циркуляторным руслом для которых становится не только кровотоки или лимфоток (как, например при РМЖ или РПЖ), но и выпотная жидкость: асцит и плеврит, что является специфической особенностью РЯ, позволяя «...обозначить его как «болезнь опухолевых стволовых клеток» [12].

Данное положение о том, что наличие асцита у больных РЯ тесно коррелирует с плохим прогнозом заболевания высказывалось неоднократно и достаточно давно [12]. Было понятно, что перитонеальная жидкость является основным фактором, обеспечивающим специфическую локализацию рецидивов и метастазов при РЯ: преимущественно в области малого таза, а также обширную трансцеломическую (внутрибрюшинную) диссеминацию опухолевого процесса [47, 12, 94].

В современном понимании образование опухолевого асцита – это накопление, за счет лимфатической обструкции и повышенной сосудистой проницаемости, избыточной перитонеальной жидкости, содержащей различные клеточные популяции, центральной из которых является популяция ОСК, а также широкий спектр растворимых провоспалительных факторов, определяющих поведение ОСК в ходе дальнейшего канцерогенеза [12, 95, 11]. Одиночные и в виде объемных конгломератов (сфероидов) ОСК при РЯ свободно перемещаются в асцитической жидкости, другие – довольно прочно прикреплены к брюшине и выглядят при первичной циторедуктивной операции как небольшие самостоятельные адгезивные опухоли с независимым кровоснабжением [96]. При этом в асцитах у пациентов с рецидивными и химиорезистентными формами РЯ содержание ОСК существенно повышено по сравнению с хемонаивными пациентами (пациентами с первично диагностированным РЯ, не проходившими начальное химиотерапевтическое лечение) [8, 7, 97].

Кроме ОСК в асците больных РЯ обнаружены ассоциированные с опухолью фибробласты (cancer-associated fibroblasts – CAFs), мезенхимальные стволовые клетки (mesenchymal stem cells – MSCs) и иммунные клетки. Являясь компонентами стромального опухолевого микроокружения, они вступают в процессы ауто\паракринной коммуникации и реципрокных отношений с растущими опухолевыми очагами, в результате чего индуцируется стромальный провоспалительный ответ, сопровождающийся образованием различных паракринных и аутокринных туморогенных молекул (факторы роста, цитокины, хемокины, матриксные протеазы, иммуносупрессоры), вызывающих потенцирующее действие на канцерогенез [12, 22, 67, 99, 111].

Первое упоминание о «продуктах жизнедеятельности активированных лейкоцитов» (позже получивших название – цитокины), которые заметно воздействуют на клетки стенок кровеносных сосудов (активируют эндотелий) были описаны в работе Х. Цинссера и Т. Тамия в 1926 г. при проведении опытов по бактериальной аллергии. В 1960–1980-е годы учеными из разных стран были идентифицированы всевозможные факторы гуморального иммунного ответа. С середины

1980-х годов и по настоящее время в иммунологию вошли методы молекулярного клонирования. В начале XXI в. благодаря генетическому анализу стали известны новые цитокины (ЦК) и механизмы их взаимодействий [100]. Цитокины представляют собой «...пептидные факторы, которые продуцируются клетками, и отвечают за регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, они определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток» [101].

К системе ЦК в настоящее время относят более 300 молекул, среди них выделяют три класса: интерлейкины (ИЛ), монокины и лимфокины, большинство из них является молекулами паракринного и аутокринного действия. В настоящее время 37 ИЛ имеют цифровые обозначения, остальные буквенные.

Все ЦК по механизму действия можно подразделить на провоспалительные, инициирующие воспалительный ответ (IL-6, IL-1, IL-12, IFN α , TNF α , IFN γ , IFN β , IL-8, MCP-1, RANTES и др.) и противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (IL-10, IL-4, TGF β и др.). Такое деление является относительным, в виду того, что спектры активности различных ЦК пересекаются (т.е. на один и тот же биологический процесс в клетке могут влиять несколько ЦК, т.е. возникает синергизм) [102].

По данным отечественных исследователей (Антонов В., Козлов В., 2004) «...комплекс негативных изменений в иммунной системе пациентов с онкологической патологией, вызванных расстройством обмена веществ точно характеризует термин «метаболическая иммунодепрессия» [103].

«Стандартной реакцией на опухолевые клетки тканевых макрофагов является их активация, с последующей экспрессией TNF α и IL1» [103, 104]. «По сравнению с остальными ЦК IL1 имеет наиболее широкий спектр иммунной активности: преодолевая гематоэнцефалический барьер и проникая в мозг, он стимулирует гипоталамусом секрецию кортикотропинрелизинг гормона, который в свою очередь повышает продукцию гипофизом адренокортикотропного гормона, инициирующего выброс из коры надпочечников глюкокортикоидных гормонов (ГКС)» [103]. «Это ведет к усилению воздействия факторов стресса на все органы и си-

стемы организма, оказывая ингибирующий эффект на экспрессию интерлейкиновых генов, что сдерживает активацию иммунной системы». «Негативное действие избытка ГКС на иммунную систему проявляется в уменьшении количества циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, которые депонируются в лимфоидной ткани» [103]. «Непосредственное воздействие ГКС на макрофаги заключается в ограничении их способности к фагоцитозу и разрушению опухолевых клеток» [105]. «Кроме того, сверх экспрессия эндогенных ГКС стимулируется гипогликемическим давлением на систему углеводного гомеостаза» [103]. «При злокачественных опухолях в организме нормальные клетки начинают остро нуждаться в глюкозе, что связано со снижением способности эритроцитов транспортировать необходимое количество кислорода в результате сорбции опухолевых антигенов и атаки на эритроциты со стороны цитотоксических клеток» [103]. «Результатом этих воздействий оказывается уменьшение количества транспортируемого в ткани кислорода – развивается гипоксия» [103]. «Ответной реакцией регуляторных систем на гипоксию становится повышение продукции катехоламинов и ГКС. Сочетанное регуляторное воздействие этих гормонов на метаболизм способствует увеличению в крови содержания НЭЖК и глюкозы, к этому следует добавить разобщающее действие жирных кислот на окислительное фосфорилирование, что приводит к падению уровня продукции АТФ в митохондриях нормальных клеток» [103, 105, 106].

«Системное воздействие на организм $\text{TNF}\alpha$ совместно с IL1 и IL6 сопровождается развитием продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности» [103, 104]. «В более высоких концентрациях $\text{TNF}\alpha$ вызывает симптомы септического шока, а также нарастающую кахексию, которая особенно выражена на поздних стадиях опухолевого роста. По ходу опухолевой прогрессии организм все в большей степени использует универсальный вариант реакции – воспалительный тип ответа на новообразование. Смена стратегии резко расширяет круг клеток эффекторов, их активация сопровождается повышением уровня провоспалительных ЦК

в крови...», а при распространенном РЯ в выпотной жидкости брюшной и плевральных полостей [103, 104].

В настоящее время внимание исследователей нацелено на изучение уровней экспрессии широкого спектра ЦК в различных биологических средах.

В работе (Giuntoli L. 2009), посвященной исследованию уровней экспрессии ЦК у больных РЯ, был произведен сравнительный анализ между их концентрацией в асците и в плазме крови. Образцы асцита продемонстрировали значительный повышенный уровень IL-6, IL-8, IL-10, IL-15 и VEGF и сниженный уровень IL-2, IL-5, IL-7, IL-17, PDGF-BB и RANTES ($p < 0,05$). IL-6 и IL-10 были значительно повышены в асците РЯ по сравнению с сывороткой крови. IL-5 был снижен в асците (0,5 пг/мл), но также был очень низким и в плазме (2,4 пг/мл). Полученные данные указывают на то, что совместно они могут привести к ингибированию клеточно-опосредованного противоопухолевого ответа. Также было выявлено, что сверхэкспрессия IL-8 была связана с коротким периодом БРВ при РЯ, а низкий уровень экспрессии IL-17 подавляет противоопухолевый иммунный ответ [107].

В другой научной работе (Matte I., 2012) было проведено исследование уровней экспрессии в асцитической жидкости более 120 различных ЦК. Наиболее значимое повышение уровней экспрессии регистрировали среди ИЛ-6, ИЛ-10, MCP-1, MIF, MIP-3a, ангиогенина, ИЛ-8, ангиопоэтина-2 и некоторых других. Недостатками данного исследования были, как небольшая выборка пациенток (10 человек), так и разнородность морфологических типов РЯ (серозный, муцинозный, эндометриоидный) и стадий опухолевого процесса (I–IV). В работе также проводилось изучение корреляции между уровнем СА-125 и уровнями экспрессии исследуемых ЦК и БРВ. Высокие уровни экспрессии перечисленных ЦК ассоциировались с коротким интервалом БРВ и не имели достоверной взаимосвязи с уровнем СА-125 [108].

D. Late, I. Matte с соавторами в 2015 г. проводили забор асцитической жидкости у 53 больных серозным РЯ III–IV стадии на этапе циторедуктивной операции. Спектр исследуемых провоспалительных факторов был ограничен – IL-6, IL-

10, лептин, OPG, suPAR и CCL18. Высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 коррелировали с короткой продолжительностью БРВ [109].

В исследовании, выполненном отечественными авторами (Шендер В. и соавт. в 2015 г.) проводился масс-спектрометрический анализ состава асцитической жидкости при ЗНО яичников и цирротическом асците, в результате были выявлены значимые различия по уровню некоторых ЦК (ИЛ-6, VEGF, TNF) и ряда других молекулярно-биологических факторов [22].

Подобная работа была проведена и зарубежными авторами в 2019 г. (Rodrigues I. S. S. et al., 2019), в ней исследовали уровни экспрессии ЦК (ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- α , ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10) в перитонеальной жидкости при доброкачественных новообразованиях яичников и в асцитах при ЗНО яичников. В исследование вошли 117 пациенток. У больных РЯ регистрировали более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с доброкачественными новообразованиями в яичниках [110].

В исследовании N. Kolomeyskaya с соавторами в 2015 г. сделан вывод, что высокие уровни TNF- α и ИЛ-6 в асцитической жидкости у больных серозным РЯ определяют более короткий интервал БРВ и резистентность к проводимой ХТ [112].

Таким образом, с учетом имеющихся научных данных, наиболее перспективным, с прогностической точки зрения, представляется спектр из 17 ЦК – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNFa.

Специфические особенности каждого из них перечислены ниже.

ИЛ-1 – объединяет в одно семейство группу не менее, чем из 11 ЦК со схожим спектром биологических функций. Наиболее изученные его формы – ИЛ1 α и ИЛ1 β , являющиеся главными регуляторами воспаления и врожденного иммунитета. ИЛ-1 действует в качестве лейкоцитарного эндогенного медиатора, а также индуктора нескольких компонентов ответа острой фазы, лимфоцитов, макрофагов. «ИЛ-1 β стимулирует хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект и др.» [113, 102].

IL-2 действует на лимфоциты, связываясь с рецептором IL-2R, активирует несколько внутриклеточных сигнальных путей, которые модулируют выживание, пролиферацию и основные функции лимфоцитов, в т. ч. «...повышая литическую активность НК-клеток и, как следствие, противоопухолевый эффект, кроме того, он усиливает секрецию IFN- γ Т-лимфоцитами» [102, 114].

IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1 β , -6, -8, -12, TNF- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота; служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, усиливает противоопухолевую активность макрофагов [101].

IL-5 – ЦК, играющий важную роль в дифференцировке, индукции и пролиферации эозинофилов, в связи с чем антитела, нацеленные на IL-5, не так давно начали применяться для лечения некоторых аллергических заболеваний, включая стероидорезистентную астму и эозинофильную подгруппу хронической обструктивной болезни легких. «Противоопухолевая активность IL-5 связана со способностью участвовать в апоптозе» [115, 101].

IL-6 – один из основных ЦК в микроокружении опухоли, способствующих онкогенезу, регулирующих множественные сигнальные каскады, а также участвующих в процессах пролиферации, ангиогенеза, способность к инвазии и метастазированию опухолевых клеток. Более того, IL-6 защищает раковые клетки от вызванного терапией повреждения ДНК, окислительного стресса и апоптоза, облегчая восстановление и индукцию контрсигнальных (антиоксидантных и антиапоптотических / способствующих выживанию) путей [116].

IL-7 – это ЦК, который давно известен в иммунологии, главным образом в отношении его воздействия на Т-клетки и В-клетки: он необходим для пролиферации как В-клеток, так и Т-клеток, а его отсутствие вызывает остановку развития незрелых иммунных клеток. В последние годы научные исследования убедительно продемонстрировали, что роль IL-7 выходит далеко за рамки области иммунологии, он обладает прямым или опосредованным влиянием на раковые клетки. Противоопухолевое действие IL-7 описано при глиоме, меланоме, лимфоме, лей-

кемии, РПЖ и глиобластоме. Предполагают, что IL-7 усиливает ответ лимфоцитов в опухолях и играет ключевую роль в процессах апоптоза [117].

IL-8 первоначально был описан как хемокин, основной функцией которого является привлечение полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаг воспаления. В современных научных исследованиях описан проопухолевый эффект данного ЦК: IL-8 индуцирует ангиогенез, передачу сигналов о выживании ОСК и привлечении миелоидных клеток, наделенных способностью подавлять иммунитет и локально обеспечивать факторами роста опухолевые клетки. Учитывая тот факт, что у онкологических больных IL-8 в основном продуцируется опухолевыми клетками, его сывороточная концентрация коррелирует с опухолевой нагрузкой. Таким образом, сывороточные концентрации IL-8 могут быть использованы в качестве биомаркера для раннего выявления ответа на иммунотерапию [118].

IL-10 – ЦК выраженного противовоспалительного действия, ингибирующий IL-1, IL-12, фактор некроза опухоли и IFN-гамма. В ряде научных исследований уровни экспрессии IL-8 в сыворотках крови у пациентов с онкологической нозологией (с меланомой, лимфомой Ходжкина, раком желудка, колотеральным раком и рядом других) были значительно выше, чем у здоровых добровольцев. При этом высокий уровень экспрессии IL-8 ассоциировался с худшим прогнозом заболевания, его агрессивным течением [119].

IL-12 представляет собой мощный провоспалительный ЦК, продуцируемый антиген-презентирующими клетками. IL-12, в основном, отвечает за индукцию и усиление клеточного иммунитета. Было показано, что среди своих разнообразных функций IL-12: индуцирует дифференцировку клеток Т-хелперов; увеличивает активацию и цитотоксическую способность Т-клеток и НК-клеток; ингибирует или перепрограммирует иммуносупрессивные клетки, такие как опухолевые макрофаги и миелоидные супрессорные клетки. IL-12 также индуцирует выработку большого количества IFN γ . Не удивительно то, IL-12, продемонстрировал замечательные противоопухолевые эффекты против целого ряда злокачественных новообразований в доклинических исследованиях и долгое время изучался в качестве потенциального средства иммунотерапии рака. В экспериментах в середине 1990-

х годов было показано, что его применение в качестве противоопухолевого средства в клинической практике ограничено выраженным токсическим эффектом при системном введении. Возрастающий интерес представляет разработка стратегий, которые максимизируют доставку ИЛ-12 в микросреду опухоли при минимальном системном воздействии [120].

ИЛ-13 –плейотропный ЦК, который может индуцировать агрессивный эпителиально-мезенхимальный фенотип опухолевых клеток, активировать маркеры стволовых клеток (CD44, CD133 и CD166) и способствовать их миграции и инвазии через путь STAT6 [121]. ИЛ-13 является модулятором активности моноцитов и В-клеток, оказывая угнетающий эффект на синтез провоспалительных ЦК [102].

ИЛ-17 индуцирует образование медиаторов воспаления (G-CSF, ИЛ-6 и CXCL1), стимулирующих пролиферацию миелоидных клеток для создания проангиогенной и иммуносупрессивной микросреды опухоли, которая усиливает ее рост и метастазирование. Некоторые фармакологические препараты, которые эффективно блокируют активность ИЛ-17, применяются для лечения аутовоспалительных заболеваний, но потенциально они могут использоваться в качестве адъювантного лечения у онкологических больных для преодоления резистентности к химио- и лучевой терапии [122].

CSF – колониестимулирующие факторы– это ЦК, стимулирующие кроветворение, которые продуцируются мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. В настоящее время описано 3 ЦК этой группы: гранулоцитарно-макрофагальный (GM-CSF), гранулоцитарный (G-CSF), моноцитарно-макрофагальный (M-CSF), индуцирующие дифференцировку плюрипотентных клеток костного мозга в зрелые клетки миелоидного ряда [101].

TNF- α – фактор некроза опухоли- α – представляет собой ЦК, продуцируемый, в основном, макрофагами и моноцитами, и отвечающий за широкий спектр сигнальных событий в клетках, ведущих к некрозу или апоптозу. В настоящее время считается, что высокие уровни TNF α препятствуют росту опухоли, а низкие уровни его экспрессии, напротив, будут поддерживать туморогенез. В модели РЯ

на мышцах экспрессия TNF α оказалась необходимой для секреции IL-17 и рекрутирования миелоидных клеток, что также связано с прогрессированием рака [123].

Интерферон- γ (IFN- γ) играет ключевую роль в активации клеточного иммунитета и, следовательно, в стимуляции противоопухолевого иммунного ответа. IFN- γ может ингибировать ангиогенез в опухолевой ткани, индуцировать апоптоз регуляторных Т-клеток и/или стимулировать активность провоспалительных макрофагов M1 для преодоления прогрессирования опухоли. Некоторые исследователи считают, что IFN- γ обладает противоопухолевыми свойствами, в то время как другие предполагают, что он способствует росту и прогрессированию опухоли. В одной из работ сообщалось о дозозависимом эффекте: обработанные низкой дозой IFN- γ опухолевые клетки приобрели метастатические свойства, в то время как введенная высокая доза IFN- γ приводила к регрессии опухоли [124].

Наряду с традиционными ИЛ описан новый класс регуляторов – хемокины.

Моноцитарный хемоаттрактивный белок-1 (MCP-1) – MCP – взаимодействует и с Т-лимфоцитами и НК-клетками.

MCP-1 способствует привлечению моноцитов из кровяного русла к очагам воспаления в тканях и опухолям. Ранее считалось, что продукция MCP-1 является звеном противоопухолевой защиты организма, в настоящее время доказано, что MCP-1 способствует прогрессированию и инвазии опухолей, например, как при тройном негативном РМЖ [125, 126].

Макрофагальный белок воспаления-1 – представлен двумя формами: MIP-1 α и MIP-1 β , являющийся хемокином. Обе формы продуцируются лимфоцитами, включая моноциты, макрофагами, активированными Т- и В-клетками. MIP-1 α и MIP-1 β играют важную роль в привлечении лейкоцитов к инфицированным клеткам и доставке интерферона (IFN) для обеспечения противовирусной защиты, а также в индукции противоопухолевых ответов [127].

В процессе нашего исследования планировалось оценить динамику экспрессии перечисленных ЦК на фоне проводимой терапии (до и после НХТ). Характеристика и изменение молекулярного и генетического профиля этих факторов в ходе лечения могут рассматриваться, как достоверные прогностические маркеры,

а также маркеры оценки эффективности (мониторинга) проводимой противоопухолевой терапии [12, 128].

Таким образом, чтобы терапия РЯ была максимально эффективной необходимо учитывать всю общность гносеологических признаков его этиопатогенеза, сосредоточив усилия на следующих направлениях: лечение изначально и преимущественно должно носить системный регулярный характер; быть пролонгированным (как при любом хроническом заболевании) и обладать выраженными противовоспалительными характеристиками [26]. Стандартные методы лечения рака, такие как ХТ, хирургия и лучевая терапия, применяемые по отдельности, играют важную, но ограниченную роль в общем лечении большинства солидных опухолей [12, 190,191].

Несомненно, что схемы лечения рака с применением комбинированных методов и лекарственных препаратов с определенными молекулярными механизмами в настоящее время считаются более перспективным [73, 74, 76].

Проблема рецидивирования РЯ и пути решения

Не смотря на выше сказанное, проблема рецидивирования РЯ остается одной из самых сложных в онкогинекологии. Рецидивы РЯ принято разделять на ранние, возникающие в течение первых двух лет после завершения первичного лечения и поздние, возникающие через 2 года и более [73,74]. Как и первичный РЯ, его рецидивы имеют латентный клинический период, сопровождающийся быстрым ростом опухоли и активным метастазированием, что ассоциировано с высокой частотой смертности больных.

Отсутствие универсальных высокоэффективных методов ранней диагностики рецидивов РЯ обуславливает то, что в среднем 80% больных РЯ после завершения первичной комбинированной терапии поступают повторно с диссеминированным процессом, что, в целом, отражается на отдаленных результатах лечения [129, 130].

Использование комбинации лабораторных, инструментальных и лучевых методов диагностики позволяет решить эту проблему.

Лабораторная диагностика рецидивов РЯ

Одним из лабораторных маркеров, необходимых для определения с целью ранней диагностики рецидива при серозном морфотипе РЯ после завершения первичной комбинированной терапии является опухолевый маркер СА-125 [14].

Повышении онкомаркера СА-125 в сыворотке крови в трех последовательных исследованиях можно с большой долей вероятности расценивать, как рецидив заболевания, клиническое проявление которого следует ожидать в ближайшие 4–6 месяцев [131, 132]. По мнению ряда авторов чувствительность онкомаркера СА-125 в диагностике прогрессирования составляет 87,5%, точность 90,7% [131, 132].

Известно, что для серозного гистологического типа РЯ определение уровня онкомаркера СА-125 является стадия специфическим: его значения при диссеминированном процессе, сопровождающемся асцитом, порой превышают 30 000 Ед/мл, что обусловлено его секрецией как клетками опухоли, так и реактивного мезотелия брюшины [135]. Исходное значение онкомаркера СА-125 является фактором прогноза заболевания [134]. При дальнейшем мониторинге за больными РЯ после завершения АХТ (в рамках первичного комбинированного лечения) рекомендовано определять уровень СА-125 каждые 1-2 месяца в первый год наблюдения.

Таким образом, для больных серозным РЯ уровень гликопротеина СА-125 является не только маркером, прогнозирующим течение заболевания с момента его верификации, но и средством для мониторинга эффективности проводимой терапии, а также доклинического выявления рецидива [131, 136].

В аспекте данного исследования мы определяли корреляцию между уровнями экспрессии ЦК и уровнем онкомаркера СА-125 в динамике до и после НХТ.

Лучевая диагностика рецидивов РЯ

Лучевая диагностика рецидивов РЯ затруднительна, поскольку симптомы прогрессирования заболевания неспецифичны, а рубцовая ткань и фиброз, возникшие после циторедуктивной операции и ХТ, могут имитировать прогрессирование опухоли. В связи с этим, наиболее эффективным признан комплексный подход с использованием различных лучевых методов исследования: ультразвуку-

кового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) и динамической оценкой уровня экспрессии опухолевого гликопротеина СА-125 [137, 129].

В руководстве для врачей, регулярно обновляемом сетью ведущих американских онкологических клиник и исследовательских институтов (National Comprehensive Cancer Network), рекомендуют плановые обследования: в первые два года наблюдения каждые 2–4 месяца, в 3-4-й годы – каждые 3–6 месяцев и затем – не реже одного раза в год с использованием всех перечисленных методик [140]. Тем не менее, на сегодняшний день нет абсолютных доказательств, подтверждающих экономическую и клиническую эффективность этого унифицированного режима.

Отмечается, что стратегия наблюдения за такими пациентками должна быть персонализирована, т. е. адаптирована к каждому клиническому случаю, типу опухоли и сосредоточена на цели раннего обнаружения рецидивирующего поражения. Ранее выявление рецидива, в первую очередь, направлено на возможность начала своевременной терапии, включая вторичную циторедуктивную операцию, что позволяет увеличить продолжительность жизни таких пациентов.

Эхография, в отличие от КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, является экономически выгодным и относительно доступным исследованием, а отсутствие лучевой нагрузки при многократных исследованиях позволяет легко его воспроизводить в процессе динамического наблюдения.

С помощью УЗИ возможно уточнить такие параметры опухоли, как ее топография, размеры, форма, объем, структура, а также наличие асцитической жидкости в брюшной полости и малом тазу.

Применение контрастного усиления, доплерографического исследования кровотока (с оценкой его измерения, скорости и характера) в органах и структурах малого таза позволяет получить дополнительную информацию с целью верификации патологического процесса в малом тазу [139].

По результатам научного поиска и анализа отечественных и международных публикаций эхографию после завершения первичной комбинированной тера-

пии больных РЯ повсеместно применяют с целью диагностики рецидива заболевания, в том числе после органосохранного лечения при ранних стадиях РЯ.

Рецидивы РЯ при эхографии, по данным анализируемых литературных источников, чаще описывают как гипоехогенные единичные солидные поражения с неровными краями, реже кистозно-солидные и кистозной структуры, от умеренной до богатой васкуляризации при цветном доплеровском исследовании, они обычно связаны с асцитом или (реже) с отсутствием жидкости в тазовой области. Вторичные поражения обычно меньше, чем первичная опухоль, со средним размером от 2 до 4 см [129, 137].

Применение внутриволокнистой эхографии с целью выявления рецидива РЯ было описано еще в 1987 году Meanwell и соавторами [141]. Исследователи сравнивали информативность трансректальной эхографии и КТ, и пришли к выводу о высокой информативности УЗИ при поражениях не менее 1,2 см, преимущественно в малом тазу. Стоит отметить, что с того времени технический уровень развития шагнул далеко вперед и в настоящее время мы можем говорить о размерах около 5мм. Аналогичные результаты были достигнуты Squillaci и соавторами в 1988 г., продемонстрировавшими общую точность эхографии в 90,5% с чувствительностью 100% и специфичностью 83,3% [142, 143]. Последовавшие за этим исследования, в основном, подтверждали эти данные.

С другой стороны, в большом количестве научных работ сообщается, что у пациенток с рецидивами РЯ за пределами таза, с их забрюшинной или абдоминальной локализацией, эхография имеет ограничения идентификации, в то время, как КТ и МРТ остаются предпочтительными методами выявления таких очагов.

Чтобы преодолеть ограничение эхографии в обнаружении таких экстра-тазовых или диффузных перитонеальных рецидивов, клиницисты предлагают ряд алгоритмов, например, комбинацию УЗ-характеристик с восходящей кривой СА-125 и HE4 [144].

В дополнение к выше сказанному, стоит отметить, что эхография у больных РЯ после первичной циторедуктивной операции призвана не только выявить вторичное поражение (преимущественно в малом тазу), но и применяется для кон-

троля при проведении трансвагинальной биопсии, которая является малоинвазивной и экономически оправданной процедурой. Так, в одной из научных работ Mascilini и соавторы описали эту технику с особым акцентом на трансвагинальный доступ, сообщив, что у всех 62 женщин, включенных в исследование, был получен адекватный образец для гистологического исследования, а манипуляция завершилась без каких-либо серьезных осложнений [145].

Техническая возможность предоставить в реальном времени изображение с высоким разрешением интересующей области во время хирургических операций определила еще одно важное значение для эхографии, в частности при идентификации вторичных опухолевых очагов у больных РЯ. Mascilini и соавторы сообщали в 2018г, что интраоперационное УЗИ у пациентки с рецидивом РЯ способствовало правильной идентификации ранее визуализированного вторичного очага и его полной резекции, что предотвратило конверсию лапароскопического доступа в лапаротомный [145]. В 2018 г. Мого и соавторы использовали интраоперационную эхографию при лапаротомном доступе для достижения полной циторедукции и удаления подозрительных сердечно-диафрагмальных лимфатических узлов [146].

Применение интраоперационного УЗИ описано также при рецидиве пограничных опухолей яичников с целью сохранения паренхимы яичников, хотя число публикаций по этой теме ограничено [147,148].

Таким образом, возможность применения эхографии в амбулаторных условиях, ее неинвазивность и относительно низкая стоимость определяют возможность применения УЗИ в качестве рутинного обследования во время наблюдения за пациентами на всех этапах комбинированного лечения. Комбинация метода с определением онкомаркеров в качестве первого этапа скрининга после завершения основных этапов терапии больных РЯ, дополненное при необходимости – МСКТ, МРТ или ПЭТ-КТ способствует более ранней верификации рецидивов заболевания и его вторичных очагов для определения индивидуальной стратегии лечения.

С учетом того, что серьезный РЯ преимущественно диагностируют на поздних стадиях, для определения тактики лечения и достижения оптимальной циторедукции врачам-онкологам крайне важна оценить и распознать не только опу-

холь и ее метастазы в пределах малого таза, но и иметь четкое представления о распространении злокачественного процесса за его пределами, инвазии в смежные органы и ткани, адгезии в результате спаечного процесса, что, в целом, влияет на проведение оптимальной циторедукции и необходимость привлечения смежных специалистов (урологов, сосудистых хирургов и т.д.). МРТ, КТ, ПЭТ-КТ исследования в наиболее полном объеме позволяют получить необходимую информацию как на предоперационном этапе, так и на этапе динамического наблюдения для идентификации рецидивной опухоли.

В мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) используется принцип создания изображений поперечного сечения с помощью рентгеновских лучей, что дает подробную информацию о распространении опухолевого процесса. Многие зарубежные специалисты считают его приоритетным для определения стадии РЯ и выявления рецидива. С экономической точки зрения МСКТ более широко доступен и менее затратен, чем МРТ [149]. МСКТ наряду с МРТ используется для оценки индекса перитонеального канцероматоза и оценки ответа опухоли по шкале RECIST. МСКТ с контрастированием имеет дополнительное преимущество, поскольку позволяет улучшить визуализацию анатомических структур и повысить чувствительность визуализации метастатических поражений в забрюшинных лимфатических узлах, поражений печени, легких и т.п. МСКТ широко варьируя в зависимости от оборудования, специалистов и применение внутривенного контрастирования имеет чувствительность в диапазоне 40–93% и специфичность – 50–98% (по данным различных авторов) для выявления первичных очагов и рецидивов заболевания [149]. Основным ограничением МСКТ является неудовлетворительная визуализация метастазов по серозной оболочке кишечника, брыжейке, сальника размерами менее 5мм, особенно, при отсутствии асцита, а также в поддиафрагмальной области.

МРТ использует магнитное поле и импульсные радиочастотные волны для создания изображений с превосходной детализацией мягких тканей. Обычно МРТ включает протокол получения T1-взвешенного и T2-взвешенного изображения, в том числе с контрастным усилением. Чувствительность и специфичность МРТ в

диагностике первичного РЯ составляет около 98% и 88%, соответственно [150]. МРТ и МСКТ имеют большую чувствительность, чем УЗИ в обнаружении метастазов за пределами малого таза и забрюшинных лимфоузлов. Точность МРТ составляет не менее 76%, что выше чем при МСКТ (57%) в идентификации метастатического поражения лимфатических узлов [151]. Но при этом МРТ исследования дороже МСКТ, требует большего количества времени, а результаты исследования бывает сложнее интерпретировать из-за артефактов, возникающих в результате дыхания и перистальтики кишок. МРТ также целесообразно применяют в случаях, когда имеются противопоказания к МСКТ с контрастированием, например, у беременных женщин, у пациентов с противопоказанием к введению йодсодержащего контрастного вещества. Использование диффузно-взвешенных изображений при МРТ (МРТ-ДВИ) дало некоторые многообещающие результаты. ДВИ – метод исследования, базирующийся на изменении траектории ионов воды в патологически измененных тканях. В свободном (неограниченном) пространстве ионы воды двигаются хаотично (во всех направлениях) с равной скоростью за градиентом концентрации, что обозначается термином – диффузия. В организме ее ионы находятся как в свободных внеклеточных пространствах (лимфа, кровь, спинномозговая жидкость), так и в клетках, где движение внутриклеточной жидкости ограничено наличием различных мембран в составе органелл самой клетки. Уровень диффузии обратно пропорционален числу клеток, т.е. чем больше клеток, тем меньше выражена диффузия. Именно на этом явлении базируется диагностика неопролиферативных процессов с помощью данного метода [152]. В ряде научных работ имеются данные, что точность МРТ-ДВИ составляет 91%, что превосходит МСКТ (75%) при диагностике перитонеальных поражений; при выявлении метастазов в забрюшинные лимфоузлы МРТ-ДВИ также имеет более высокую точность (87%) по сравнению с МСКТ (71%) [152, 153, 154].

Немаловажную роль в диагностическом поиске помимо МРТ, МСКТ играет ПЭТ, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ). Методика ПЭТ – отображения является комбинацией двух изобретений, удостоенных Нобелевской премии – радиоактивного

индикатора (Отто Варбург, 1930 г.) и принципов томографии (Кормак и Хаунсфилд, 1979 г).

ПЭТ базируется на использовании клинического циклотрона, радиохимического комплекса и позитронного эмиссионного томографа. «Позитронные томографы снабжены кольцевой детекторной системой, что позволяет собирать информацию в двух- и трехмерном пространстве с одновременным сканированием всего тела» [139].

В отличие от УЗИ, МСКТ, МРТ, ПЭТ может оценить злокачественный потенциал опухоли, продемонстрировав повышенный уровень введенного радиофармпрепарата (РФП), например, ^{18}F -ФДГ, который накапливается в опухолевых клетках, что определяется количественно стандартизированными значениями поглощения (SUV) [151, 155].

Совмещенная с КТ всего тела ПЭТ позволяет выявить не только очаги в одной конкретной анатомо-томографической зоне, но и в более широком диапазоне, – от мочки уха до средней трети бедра.

В последнее время опубликован ряд научных работ, посвященных использованию ПЭТ-КТ с РФП (^{18}F -ФДГ) для мониторинга эффективности лечения больных РЯ.

Так, в одном из исследований (К.Моди и соавторы, 2016) оценивалась чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ при рецидивах РЯ [156]. В работу были включены 52 пациентки, прошедшие комбинированную терапию (с полной циторедукцией и АХТ) по поводу первичного РЯ, и у которых в процессе мониторинга наблюдалось повышение онкомаркера СА-125 с достигнутого нормального значения. Для верификации рецидивов РЯ ученые использовали ПЭТ-КТ. По результатам исследования из 52 больных с подозрением на прогрессирование РЯ у 47 пациенток по данным ПЭТ-КТ было получено подтверждение прогрессирования заболевания. У этой группы пациенток была проведена вторичная циторедуктивная операция (гистологически рецидив был подтвержден у 38 пациенток), а остальным 7 пациенткам проводилась ХТ. Таким образом, результативность ПЭТ-КТ составила: чувствительность 90%, специфичность 66,7%, положительный про-

гностическая ценность 83,7%, отрицательная прогностическая ценность 77,7% при общей точности 81,9%. Недостатком данной научной работы стало включение в исследование не только разных морфотипов опухоли (серозный, муцинозный, светлоклеточный), но и разных стадий заболеваний (I–IV), что имело отражение в уровнях и вероятности повышения онкомаркера СА-125, а также к чувствительности к РФП на основе 18-ФДГ [156, 157].

Одним из самых сильных аргументов в значении ранней диагностики рецидивов РЯ является возможность выполнения повторных циторедуктивных операций у бессимптомных пациенток после завершения у них комбинированной терапии, что позволяет достичь наибольшей продолжительности жизни [157]. В исследовании Eisenkop и соавт. [159] резюмируют, что чем больше размер рецидивной опухоли, тем меньше вероятность к выполнению повторной циторедуктивной операции. В другом метаанализе установлено, что каждые 10% вторичных циторедуктивных операций позволяли увеличить общую продолжительно жизни в среднем на 3 месяца [158].

По данным Forstnera и соавт. [160] при выявлении рецидивов РЯ общая точность МРТ составила всего 59%, а выполнение только МСКТ, хотя оно и широко доступно, продемонстрировало еще более низкую точность к рецидивам малых размеров, что, вероятно, связано с особенностями прогрессирования РЯ (преимущественно поражение брюшины париетальной и висцеральной брюшины, а не только паренхимы органов брюшной полости).

Torizuka и соавт. [161] выявили преимущества ПЭТ-КТ в диагностике рецидивирующего РЯ (чувствительность 80% и точность 84%) в сравнении с КТ (чувствительность 55% и точность 64%). В том же исследовании было показано, что из-за метаболических опухолевых изменений очаги канцероматоза легче обнаруживаются на ПЭТ / КТ. Flamen и Schelling с соавт. отметили, что ПЭТ-КТ, проведенное в целях мониторинга после комбинированного лечения РЯ позволило обнаружить резидуальные или рецидивирующие поражения, которые были пропущены при обычном эхографическом, МРТ и КТ исследованиях [162]. Simcock и соавт. проанализировали значение ПЭТ-КТ в тактике ведения пациенток и уста-

новили, что полученные данные повлияли на изменение плана лечения 58% больных РЯ [163].

С учетом выше сказанного, ПЭТ-КТ представляется достаточно информативным методом с точки зрения выявления ранних локальных и отдаленных рецидивов, в т. ч. и малых размеров, что должно позволить выполнять повторную циторедуктивную операцию чаще, увеличив общую продолжительность жизни. Все выше сказанное и послужило основанием для выполнения ПЭТ-КТ в нашем исследовании в рамках мониторинга за больными асцитной формой серозного РЯ III стадии после первичной комбинированной терапии (НХТ, циторедуктивная операция, АХТ).

Некоторые аспекты противоопухолевой лекарственной терапии

В настоящее время продолжает активно развиваться новое направление таргетной противоопухолевой терапии по разработке и поиску препаратов, подавляющих активность и численность популяции ОСК. Как правило, это низкомолекулярные синтетические, полусинтетические, природные соединения или моноклональные антитела. Молекулярные мишени для препаратов таргетной анти-ОСК-терапии объединяют в четыре группы: 1) поверхностные антигены ОСК; 2) сигнальные белки, контролирующие выживаемость и дифференцировку ОСК; 3) трансмембранные белки-транспортеры, опосредующие лекарственную резистентность ОСК, а также 4) молекулярные факторы клеточного микроокружения («ниши») ОСК [11]. Сама же ОСК-ингибирующая активность у того или иного вещества может быть обнаружена или при установлении его способности ингибировать вышеуказанные молекулярные мишени, или в результате высокопроизводительного (автоматизированного) скрининга, в ходе которого оценивается противоопухолевый эффект большого числа ранее известных лекарственных агентов в отношении опухолевых клеточных линий, обогащенных ОСК [27, 164].

Примером таких соединений, для которых было продемонстрировано подавление активности ОСК являются ряд веществ природного происхождения (куркумин, генистеин, индол-3-карбинол и прочие) и некоторые известные лекарственные препараты (метформин, трибромпируват, силтуксимаб и т. д.) [165, 166,

71, 60]. Таргетными точками для указанных веществ в овариальных ОСК оказались поверхностные гликопротеины – компоненты сигнальных каскадов, обеспечивающие основные жизненные процессы, включая их пролиферацию, дифференцировку и адаптацию к новым условиям. К растительным соединениям, обладающим противоопухолевой активностью в отношении как дифференцированных клеток, так и ОСК, относят и пищевые индолы (IЗС и его физиологический метаболит – DIM) [165].

Впервые наличие противоопухолевых свойств у данных соединений отметил в своих трудах Lee W. Wattenberg (1924–2014), известный американский исследователь, ставший основоположником направления в профилактике развития онкологических заболеваний посредством применения синтетических и\или природных соединений, глава и почетный академик Американской ассоциации по исследованию рака (American Association for Cancer Research) [167, 168]. В своих работах на экспериментальных животных он впервые доказал, что применение IЗС и его физиологических метаболитов (DIM и пр.) ингибируют развитие неоплазий желудочно-кишечного тракта, легких, молочных желез индуцируемых бензопириновыми канцерогенами [167,1687]. Дальнейшие исследования в этом направлении продолжили ряд ученых по всему миру (M. S. Brignall, J. J. Michnovicz и др.), доказав эффективность указанных соединений в отношении множества других онкологических нозологий (рак толстой кишки, рак тела матки, РШМ и т.д.) на клеточных линиях и лабораторных животных [169, 170].

Результаты одного из первых клинических исследований (фаза I), доказывающих эффективность влияния IЗС на изменения соотношение метаболитов 16-альфа-гидроксиэстрогена и 2-альфа-гидроксиэстрогена были опубликованы группой ученых из США во главе с Michnovicz J. J. в 1997 г. [169]. В 2000 г. в США учеными во главе с Zeligs M. A было инициировано исследование по эффективности применения препаратов на основе IЗС среди женщин больных мастопатией [171].

В 2000 г. Bell M. и соавторы (США) впервые представили результаты лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) с применением IЗС, показав, что в группе контроля у пациентов, получавших плацебо, не было ни одно-

го случая регрессии CIN шейки матки, в отличие от группы больных, в которой регрессия CIN наблюдалась в 50% случаев среди принимающих перорально 200 мг ИЗС, и у 44,4% пациентов – при приеме 400 мг ИЗС (по результатам контрольной биопсии после 12 недель применения препаратов). Относительный риск (RR/HR) составил 0,5 ($p = 0,023$) для пациенток, получавших ИЗС 200 мг в сутки, а также 0,55 ($p = 0,032$) для пациенток, имеющих дозу ИЗС 400 мг в сутки [171].

Параллельно с указанными исследованиями в начале 2000-х годов в нашей стране были представлены результаты по лечению больных с CIN шейки матки посредством перорального применения препаратов ИЗС [172].

Изучение механизмов противоопухолевого действия первоначально определило взаимодействие ИЗС с арилкарбоновыми рецепторами (AhR), путем блокады их взаимодействия с канцерогенами-ариловыми углеводородами, поступающими из окружающей среды (например, с продуктами питания, а также из сигаретного дыма). Сформированный лиганд-рецепторный комплекс проникает в ядро клетки и усиливает экспрессию CYP1A1 (изоформы цитохрома P450), гидроксилирующий эстрон, с образованием 2-гидроксиэстрона (данный метаболит обладает антипролиферативной активностью) [173]. «В отсутствие ИЗС AhR активируются канцерогенными углеводородами, что способствует экспрессии CYPB1-изоформы цитохрома P450, гидроксилирующей эстрон с образованием 16-альфа-гидроксиэстрона и 4-гидроксиэстрона; 16-альфа-гидроксиэстрон, наоборот, стимулирует клеточный рост и является агонистом эстрогена» [174, 60].

«В результате многочисленных экспериментов была также установлена способность ИЗС блокировать эстроген-независимые пути трансдукции внутриклеточных сигналов. ИЗС, проникая в клетку, препятствуя фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки» [174, 175]. «Кроме того, он ингибирует ядерный фактор транскрипции NF-kB, который является основным активатором большого числа генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление» [176]. «Среди них – гены, кодирующие рецепторы EGF (EGFR), фактор роста кератиноцитов (KGF), регуляторы клеточного цикла – белки-циклины и циклин-зависимые киназы (CDK), фак-

тор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста и множество других белков» [174, 177]. Еще один механизм блокады опухолевого роста, осуществляемый IЗС, «...связан с ингибированием активности циклооксигеназы (ЦОГ-2) – основного фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов (PGE2). ЦОГ-2 активируется на действие цитокинов – TNF-а и IL-1. Взаимодействие цитокинов со всеми рецепторами приводит, в частности, к активации синтеза ЦОГ-2 и синтезу PGE2 с последующей транскрипцией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – основного компонента опухолевого неоангиогенеза» [178].

Интересной особенностью IЗС является его способность «...избирательно индуцировать в опухолевых клетках процессы программируемой клеточной гибели – апоптоза. Известно, что транслокация проапоптического белка Вах из цитоплазмы в митохондрии является критическим событием при развитии митохондриального пути апоптоза. IЗС стимулирует этот процесс, что сопровождается снижением митохондриального потенциала, выхода цитохрома из митохондрий, активацией проапоптических каспаз (3-,9-), и собственно, наступлением апоптоза» [179]. «При этом одновременно наблюдается ингибирование антиапоптических белков – сурвивина, LAP, Bcl-x1, Bcl-2. По схожему принципу протеосомальной деструкции сурвивина работает такой синтетический таргетный препарат, как флавопиридол (альвоцидиб), который изначально был предложен в качестве возможного средства борьбы с артритом, но в настоящее время проходит клинические испытания в качестве потенциального лекарства от хронического лимфолейкоза, несмотря на широкий спектр побочных и токсических эффектов» [180].

Последние годы привнесли новые доказательства противоопухолевого эффекта IЗС в отношении ОСК, что обусловлено способностью данного вещества специфически блокировать ключевые молекулярные мишени ОСК, растворимых факторов ниши, являющиеся компонентами сигнальных каскадов, ответственных за жизнеспособность и туморогенные свойства ОСК, в том числе, их химиорезистентность и метастатическую активность [179, 175, 181]. Это: Wnt, STAT3, факторы роста (TGFb, EGF, bFGF) и их рецепторы, фактор транскрипции NF-kB, фермент iNOS, провоспалительные цитокины, матриксные металлопротеиназы,

проангиогенные факторы VEGF и HIF α , рецепторы TLR4. Недавно было показано, что антиинвазивные и антиметастатические свойства I3C *in vitro* и *in vivo* обусловлены подавлением экспрессии ключевых сигнальных белков, опосредующих процесс EMT опухолевых клеток [181, 182]. Известно, что в результате обратимого процесса EMT ОСК вместе с измененной морфологией вследствие перепрограммирования генотипа приобретают инвазивные свойства и метастатическую активность. Таким образом, «препараты I3C и его метаболита DIM могут обладать выраженным противоопухолевым действием: снижая вероятность метастатического поражения, подавляя асептическое хроническое воспаление со всеми сопровождающими его биологическими процессами (патологический неоангиогенез, гиперпролиферация, снижение иммунной функции, генетическая нестабильность) а также обладая эпигенетической противоопухолевой активностью» [174, 175, 179, 181, 182].

В настоящее время, с учетом концепции ОСК, для достижения максимального терапевтического эффекта при лечении злокачественных опухолей предлагается использовать ингибиторы ОСК в комплексе со средствами стандартной терапии, элиминирующими основную массу нестволовых опухолевых клеток [179, 175, 183]. В этом случае, помимо эрадикации первичного очага, можно ожидать снижение вероятности появления рецидива, а также повышение чувствительности опухоли к средствам традиционной терапии. Основываясь на вышесказанном, мы посчитали необходимым включить в состав стандартной терапии РЯ препарат I3C, чтобы посредством его воздействия на основные звенья этиопатогенеза заболевания повысить её эффективность. Наш выбор базировался также на отсутствии у данного соединения широкого спектра побочных эффектов, противопоказаний и наличии возможности длительного применения, что приобретает особенный смысл при проведении противоопухолевой терапии. Российский производитель применяемого в исследовании препарата I3C в соответствии с законодательством РФ провел все необходимые исследования по общеклиническим свойствам и токсикологические экспертизы, что позволило рекомендовать их применение для приема больным РЯ.

Таким образом, все выше сказанное позволяет обосновать целесообразность запланированного нами исследования, в процессе которого будет проведена оценка эффективности вариантов комбинированного лечения серозного РЯ III ст. (с применением ИЗС и без него) путем изучения динамики экспрессии молекулярно-биологических маркеров воспаления: ЦК – в асците и уровня СА-125 в сыворотке крови больных, а также с использованием различных лучевых методов диагностики (эхография, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ).

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В соответствии с основной целью нашей работы и для решения поставленных задач в исследование были включены 168 пациенток, проходившие обследование и лечение в ФГБУ РНЦРР Минздрава России по поводу диссеминированного серозного РЯ III стадии, сопровождающегося асцитом с 2005 по 2015 гг.

Возраст больных РЯ, включенных в исследование, в среднем составил 59,2 ($\pm 1,5$) года. После сбора анамнеза и предварительного обследования пациентки с помощью таблицы случайных чисел были рандомизированы на две исследуемые группы.

В обеих группах использовался общепринятый вариант комбинированного лечения впервые установленного РЯ, включающий стандартную химиотерапию 1-й линии по равнозначным платиносодержащим схемам (ТР, ТС), в неоадьювантном и адьювантном режимах, и операцию, подразумевающую экстирпацию матки с придатками вместе с субтотальной резекцией большого сальника и максимальным удалением диссеминированных опухолевых очагов.

При этом у пациенток в первой группе (88 человек) вышеуказанное комбинированное лечение сопровождалось пероральным приемом лекарственного препарата ИЗС в суточной дозе 400 мг (по 200 мг перорально 2 раза в сутки) за 10–14 дней до начала ХТ в неоадьювантном режиме и продолжалось в течение пятилетнего периода наблюдения.

У 20 больных до (путем лапароцентеза) и после проведения ХТ в неоадьювантном режиме (на этапе циторедуктивной операции) для определения молекулярно-биологических маркеров воспаления – ЦК (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF-a) и оценки их показателей был произведен забор асцитической жидкости.

В качестве контрольной группы была принята вторая группа, состоящая из 80 больных асцитной формой серозного РЯ III стадиями, в схему лечения которых не был включен лекарственный препарат ИЗС, помимо хирургического лечения

пациентам проводилась химиотерапия (по схемам TP, TC) в неоадьювантном и адьювантном режимах.

У 20 больных из контрольной группы до (путем лапароцентеза) и после проведения ХТ в неоадьювантном режиме (на этапе циторедуктивной операции) для определения уровней экспрессии ЦК – IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF-a – был произведен забор асцитической жидкости.

Мы располагали всеми необходимыми клиническими, лабораторными данными и информацией о продолжительности жизни этих пациенток.

Для решения поставленных задач, способствующих реализации цели нашего исследования, особое внимание было уделено не только оценке эффективности каждого из этапов комбинированного лечения по общепринятому протоколу с использованием лабораторно-инструментальных методов диагностики – КТ, МРТ, УЗИ, анализ крови на онкомаркер СА-125 и т. д., но и:

- измерению уровня онкомаркера СА-125 в сыворотке крови на всех этапах лечения больных РЯ и изучению его корреляции с уровнями экспрессии обозначенного спектра ЦК в асцитической жидкости;

- измерению уровней экспрессии обозначенного спектра ЦК до и после, НХТ в асците, их корреляции с продолжительностью жизни больных без прогрессирования;

- изучению информативности (чувствительности и специфичности) эхографии органов малого таза и ПЭТ-КТ всего тела по сравнению с МРТ и КТ органов малого таза, брюшной полости при ранней диагностике рецидивов у больных РЯ, включенных в исследование.

Срок наблюдения за больными, включенными в исследование, составил 5 лет (60 месяцев) или меньше в случае наступления летального исхода.

Временной промежуток от момента завершения лечения с достижением ремиссии до дальнейшего прогрессирования или смерти по любой причине, включая токсические осложнения, был обозначен, как безрецидивная выживаемость (БРВ).

Последующая терапия РЯ осуществлялась согласно общепринятым схемам в зависимости от локализации рецидивов, времени до прогрессирования и индивидуальных характеристик больных, с применением химиотерапевтического (преимущественно), хирургического или лучевого методов по отдельности или в сочетании.

Продолжительность жизни рассчитывалась от дня постановки диагноза до даты последнего наблюдения/смерти. Для пациенток с ограниченными сроками наблюдения проводилось определение дожития стандартными статистическими методами (метод Каплана – Мейера).

2.2. Клиническая характеристика больных

Активный набор больных асцитными формами серозного РЯ с III стадией в исследуемые группы осуществлялся с января 2005 г. по декабрь 2010 г., позволив включить 214 пациенток, проходивших обследование и лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Данные представлены на Рисунке 1. Более 40 пациенток ($n = 46$) не смогли завершить участия в исследовании в связи с выявлением каких-либо критериев исключения, перечисленных выше. Их результаты были аннулированы согласно утвержденному протоколу.

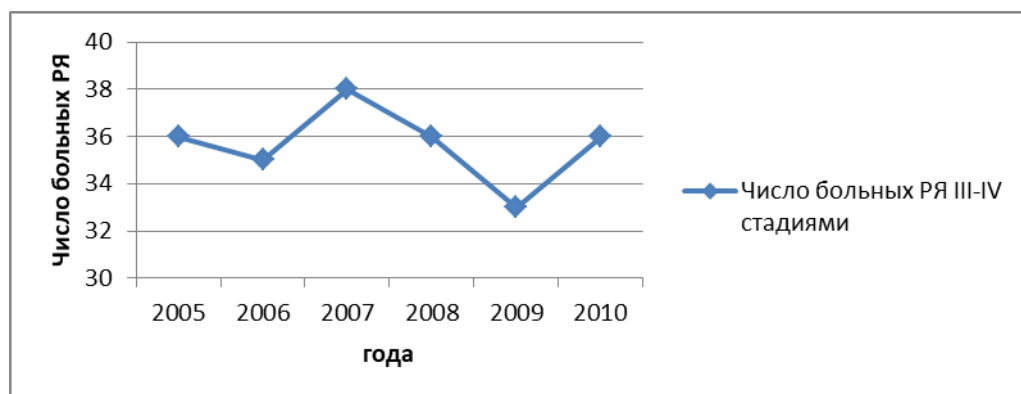


Рисунок 1 – Динамика включения больных РЯ в исследование

Наиболее частыми причинами исключения пациенток из исследования стали: нерегулярный прием назначаемых препаратов и неявка на плановые осмотры, тяжелое состояние пациентов (статус по ECOG > 2), неэпителиальные злокачественные

опухоли яичников. Количественное распределение больных, выбывших из исследования, в зависимости от причинных факторов представлены на Рисунке 2.

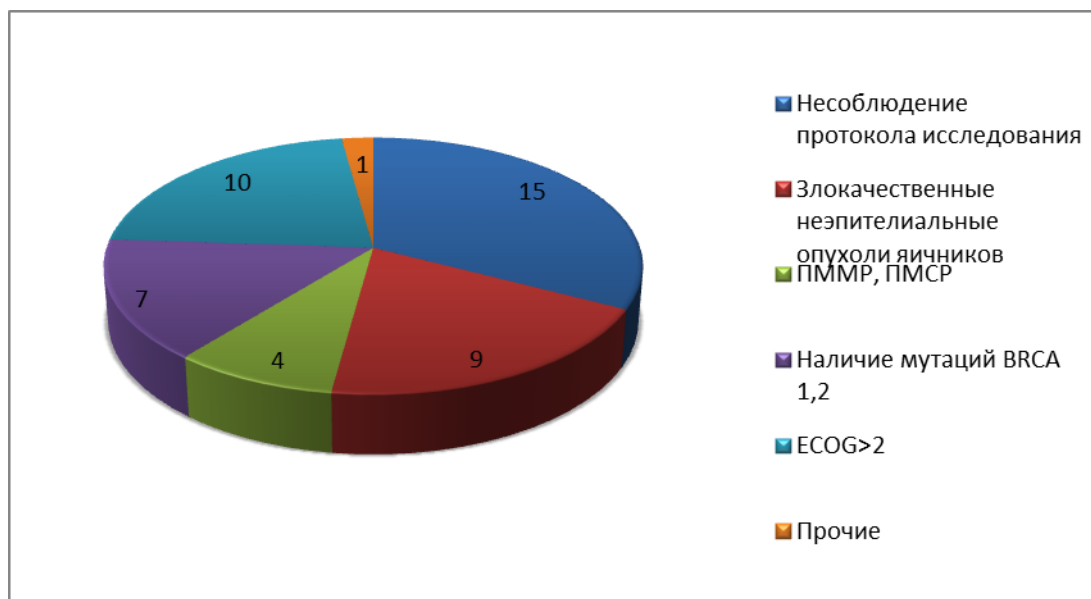


Рисунок 2 – Количественно-причинное распределение исключенных из исследования больных

Таким образом, результаты предложенной научной работы основаны на клинических данных 168 больных асцитными формами серозного РЯ III стадии, проходивших обследование и лечение в ФГБУ РНЦРР Минздрава России: 88 больных РЯ, в группе, принимавших препарат ИЗС и 80 больных РЯ в контрольной группе.

Критериями включения в исследование были впервые установленный и морфологически верифицированный (цитологически и гистологически) диагноз – асцитная форма серозного РЯ III стадии, отсутствие мутации генов BRCA1,2, подписанное информированное согласие, общее состояние больного по шкале ECOG 0–2 балла (Eastern Cooperative Oncology Group), возраст старше 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни более 6 месяцев, адекватная функция костного мозга (уровень гемоглобина ≥ 9 г/дл, нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л), почек (уровень креатинина < 115 мкмоль/л, клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин), печени (уровень билирубина в пределах нормальных значений, уровень АЛТ и АСТ ≤ 2 нормальных значений, при метастатическом поражении ≤ 5 норм, отсутствие таких документально подтвержденных сопутствующих забо-

леваний за последние 6 месяцев, как обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, декомпенсированного сахарного диабета, инфаркт миокарда.

В качестве критериев исключения были приняты положительные результаты исследований на RW или ВИЧ, беременность, грудное вскармливание, алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость, неэпителиальные злокачественные опухоли яичников и другие морфотипы РЯ, кроме серозного, а также безасцитные варианты серозного РЯ III стадии, морфологически верифицированный РЯ I-II стадий, наличие синхронной или метакронной опухоли иной локализации, тяжелое и крайне тяжелое состояние больных, отказ от приема назначаемых препаратов, медицинских манипуляций, нерегулярное обследование и мониторинг за состоянием здоровья.

К критериям исключения были также отнесены известные имеющиеся противопоказания к приему препаратов ИЗС, указанные в аннотации: повышенная чувствительность к компонентам препарата – непереносимость галактозы; лактазная недостаточность; глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Возраст больных РЯ, включенных в исследование, варьировал от 39 до 78 лет и в среднем составил $59,2 (\pm 1,5)$ года.

В группе больных, принимавших ИЗС в составе комбинированной терапии, данный показатель равнялся $59,3 (\pm 1,4)$ годам, в контрольной группе средний возраст пациенток колебался в пределах $59,1 (\pm 1,5)$ года.

Распределение больных по возрасту в исследуемых группах представлено на Рисунке 3. При подробном анализе данных, представленных на Рисунке 3, отмечалось неравномерное распределение больных РЯ в зависимости от возрастной группы, пик заболеваемости приходился на интервал 54–65 лет.

Учитывая, что к общепринятым факторам риска развития РЯ относят отдельные аспекты репродуктивного статуса (раннее менархе, позднюю менопаузу, число родов, продолжительность лактации, а также некоторую сопутствующую генитальную и экстрагенитальную патологию, немаловажным стало тщательное изучение анамнеза пациенток, включенных в исследование.



Рисунок 3 – Распределение больных РЯ по возрасту в исследуемых группах

Средний возраст наступления менархе среди больных всех групп составил $12,4 \pm 1,4$ лет, у большинства менструальный цикл установился сразу и не имел патологического характера. Тем не менее указанный возраст первой менструации, был несколько ниже среднего, характерного для женщин, рожденных в период с 1945–1955 гг. (13,1–13,3 г.), которые составили основу нашего исследования.

Большинство больных РЯ, 145 человек (86,3%), находились в постменопаузальном периоде. В группе больных, принимавших препараты ICS, данный показатель составил 85,2% (75 пациентов), в группе контроля – 87,5% (70 человек), соответственно.

При этом срок наступления менопаузы в среднем во всех группах составил 51,9 ($\pm 1,7$) лет. Длительность периода постменопаузы колебалась от 1,5 до 28 лет.

Среднее число родов среди больных РЯ, включенных в исследование, составило 1,2 (медиана 1,0), среднее число беременностей, не завершившихся родами, 2,5 (медиана 1,0).

Пациентки, включенные в исследование в репродуктивном периоде (23 человека), в качестве контрацепции за последние 10 лет применяли преимущественно естественные методы контрацепции (отказ от сексуальных отношений, прерванный коитус, календарный метод и прочие) – 34,8% (8 человек), барьерный – 10 человек (43,5%), гормональный – 5 человека (21,7%).

Сопутствующая гинекологическая патология во всех группах на момент обследования достаточно в равной степени была преимущественно представлена подострыми и хроническими вульвовагинитами и цервицитами (47,7% в группе, принимавших ИЗС, и 47,5% в группе контроля), миомой матки (30,7% в группе – ИЗС и 28,8% в группе контроля), климактерическим синдромом (30,7% в группе – ИЗС и 31,3% в группе контроля), в анамнезе – внутренним эндометриозом (28,4% в группе – ИЗС и 23,8% в группе контроля) и бесплодием в анамнезе (19,3% в группе ИЗС и 20% в группе контроля).

Анализ имеющейся экстрагенитальной патологии у больных РЯ, включенных в исследование, продемонстрировал наличие преимущественно заболеваний сердечно-сосудистой системы (30,7% в группе, принимавших ИЗС, и 30% в группе контроля), ожирения (33% в группе ИЗС и 31,3% в группе контроля). Также у некоторых пациентов были выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта – преимущественно поверхностный гастрит и хронические энтериты; патология ЛОР-органов – хронические тонзилиты и синуситы; заболевания органов зрения – миопия или гиперметропия и прочие.

Тем не менее достоверных различий, способных существенно повлиять на продолжительность жизни в какой-либо из когорт, выявлено не было ($HR < 1$).

Подробные данные представлены в Таблице 1.

Классификация и стадирование РЯ у больных, включенных в исследование

Классификация РЯ осуществлялась согласно рекомендациям Международной Федерации Акушерства и Гинекологии (FIGO, 1988) и Международного противоракового союза (UICC TNM, 7-е издание, 2009).

С 1 января 2014 г. Международная Федерация Акушерства и Гинекологии (FIGO, 2014) изменила стадирование РЯ: были введены три варианта IC стадии, три варианта IIIA стадии, а также два варианта IV стадии. С 1 января 2017 г. также был произведен пересмотр TNM классификации и публикация ее 8-го издания. Представленная научная работа первоначально была основана на прежней классификации FIGO, которая вплоть до завершения сроков исследования использо-

валась на территории РФ. Рестадирование осуществлялось автором согласно последней классификации FIGO (2014 г.) и TNM (8-е издание, 2017 г.) (см. Приложение А)

Таблица 1 – Распределение больных в группе в зависимости от сопутствующей патологии, $P < 0,05$

<i>%</i>	<i>Группа I3C % (абс. число)</i>	<i>Группа контроля % (абс. число)</i>
Сопутствующие гинекологические заболевания		
Вульвовагиниты, цервициты	47,7 (42)	47,5 (38)
Миома матки	30,7 (27)	28,8 (23)
Внутренний эндометриоз (вкл. анамнез)	28,4 (25)	23,8 (19)
Бесплодие (вкл. анамнез)	19,3 (17)	20 (16)
Климактерический синдром	30,7 (27)	31,3 (25)
Прочее	9,1 (8)	8,8 (7)
Сопутствующая экстрагенитальная патология		
Заболевания органов сердечно-сосудистой системы (искл. артериальную гипертензию)	30,7 (27)	30,0 (24)
Артериальная гипертензия	35,2 (31)	28,8 (23)
Ожирение	33,0 (29)	31,3 (25)
Заболевания ЖКТ	21,6 (19)	20 (16)
Заболевания органов дыхания	19,3 (17)	18,8 (15)
Сахарный диабет 2-го типа	4,5 (4)	3,8 (3)
Заболевания щитовидной железы	13,6 (12)	11,3 (9)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	17,0 (15)	16,3 (13)
Анемия	14,7 (13)	15 (12)
Заболевания ЛОР-органов	17,0 (15)	16,3 (13)
Заболевания органов зрения	35,2 (31)	28,8 (23)
Прочие	14,7 (13)	18,8 (15)
Не выявлено	4,5 (4)	3,8 (3)

Морфологическая классификация всех пациенток с новообразованиями яичников вплоть до 2015 г. и завершения набора больных в исследование осу-

ществлялась согласно третьему изданию Классификации опухолей мочеполовой системы ВОЗ / Международного агентства по исследованию рака (WHO/IARC, 2004). В 2014 г рубрикация Классификации опухолей мочеполовой системы ВОЗ была обновлена до четвертого издания.

Особенностями новой версии стали, например, следующие: термин «поверхностные эпителиально-стромальные опухоли» был заменен на «эпителиальные», а «аденокарцинома» на «карцинома»; были введены дополнительные коды: серозно-муцинозные, мезенхимальные, смешанные эпителиальные и редкие опухоли яичников; серозные карциномы были подразделены на low- и hige-grade (низкой и высокой степени злокачественности); исчезло деление муцинозных опухолей на кишечный и цервикальный варианты и ряд других.

Таким образом, у всех больных РЯ с IIIc стадией во всех группах был верифицирован серозный морфотип опухоли (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных РЯ в исследуемых группах по классификации FIGO (2014) и TNM (2017)

<i>FIGO</i>	<i>TNM</i>	<i>Группа ИС. Число пациенток (%)</i>	<i>Группа контроля. Число пациенток (%)</i>
III стадия		100 (88)	100 (80)
IIIc стадия	cT3cN0M0	27,3 (24)	27,5 (22)
	pT3cN0M0	26,1 (23)	26,3 (21)
	cT3cN1M0	22,7 (20)	22,5 (18)
	pT3cN1M0	23,9 (21)	23,8 (19)

Еще одним фактором, дифференцирующим больных серозным РЯ с III стадиями, имевшим принципиальное значение для нашей работы, стало наличия выпотной жидкости до начала терапии. У всех (100%) обследованных женщин, включенных в исследование, был выявлен асцит, общепризнанно, как причина отягощающая течение и ухудшающая прогноз заболевания.

2.3. Методы исследования

РЯ диагностировали на основании заключения патолого-анатомического исследования материала, полученного интраоперационно (путем диагностической лапароскопии), или цитологического исследования асцитической жидкости, полу-

ченной после пункции через задний свод влагалища или путем лапароцентеза, в обоих случаях морфологический диагноз подтверждался патологоанатомическим исследованием послеоперационного материала на этапе циторедуктивной операции. При необходимости, с целью уточнения морфологического типа опухоли, дополнительно проводилось *иммуногистохимическое исследование*.

Минимальным объемом обследований, позволяющим включить больную в протокол научной работы, предварительно верифицировав у нее РЯ, считался ниже следующий (см. Таблицу 3):

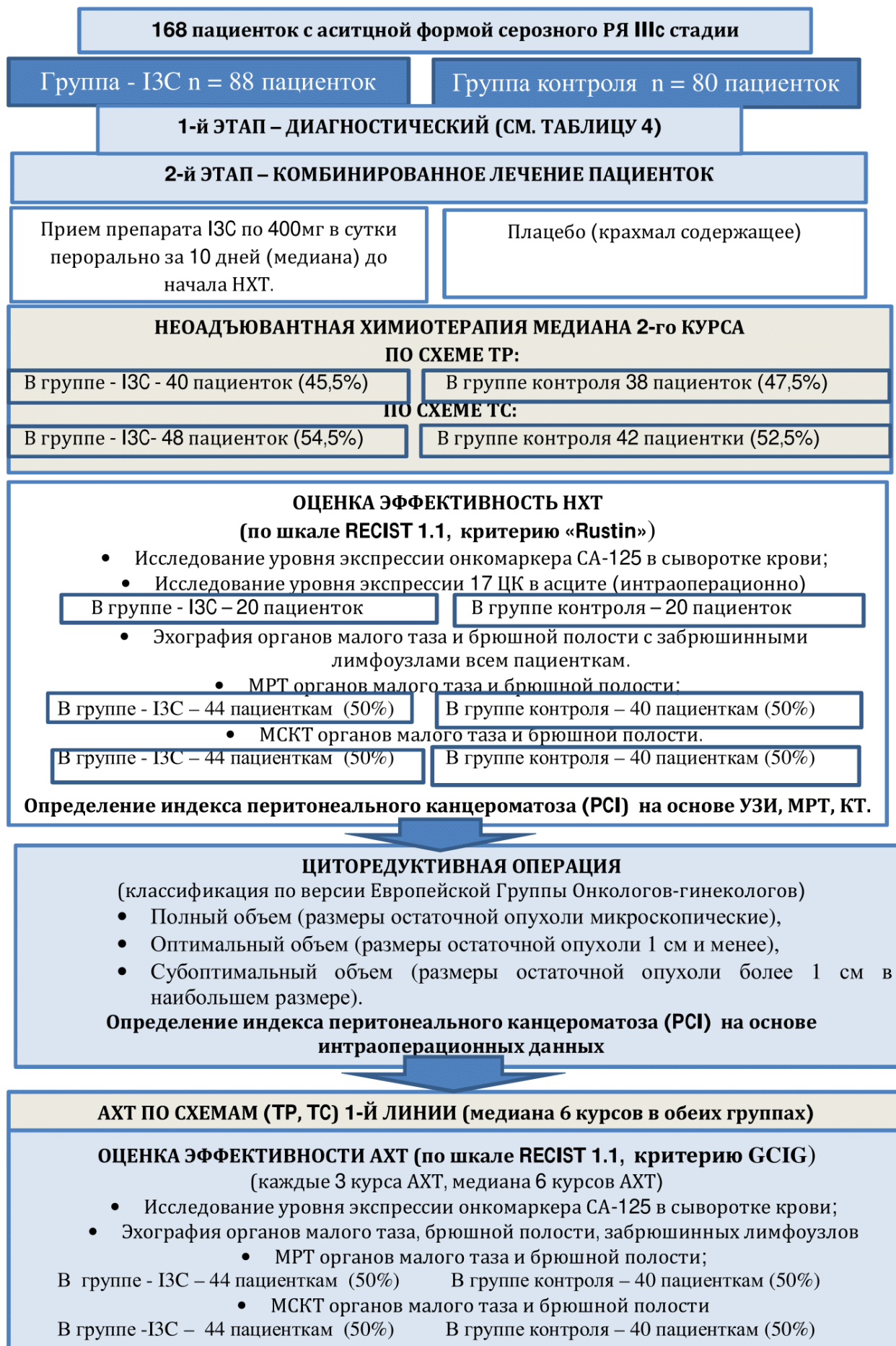
- физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени и почек;
- определение в сыворотке крови опухолевого маркера СА-125;
- УЗИ органов малого таза и брюшной полости;
- МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием или без него (при наличии аллергических реакций и других противопоказаний);
- МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием или без него (при наличии противопоказаний);
- ФГДС и колоноскопия;
- консультация врачей онколога-гинеколога, онколога-химиотерапевта, терапевта, анестезиолога (на предоперационном этапе).
- УЗИ молочных желез у женщин моложе 40 лет или маммография у женщин старше 40 лет;
- в случае отягощенного семейного анамнеза по опухолевым заболеваниям (преимущественно, РМЖ, РЯ, а также рака эндометрия, колотерального рака и др.) проводилась консультация у врача-генетика и исследование крови на предмет мутаций по генам BRCA 1, 2, MLH1, MSH2 (при подозрении на синдром Линча);
- цитологическое исследование мазков с шейки матки;

- гистологическое исследование аспирата из полости матки;
- микроскопическое (бактериоскопическое) исследование мазка, окрашенного по Граму отделяемого из влагалища.
- УЗИ периферических и регионарных лимфатических узлов (если на диагностическом этапе не проводилось ПЭТ-КТ);
- УЗДГ сосудов нижних конечностей;
- определение в сыворотке крови антител к *Treponema pallidum*, ВИЧ, антигена HBsAg, антител HCV;
- консультация, пересмотр цитологических и патоморфологических препаратов, если они уже имелись у больной;
- морфологическая верификация опухоли (гистологическое и/или цитологическое исследование, полученное на диагностическом этапе путем лапароскопии или пункции асцитической жидкости через задний свод влагалища или лапарцентеза; на этапе циторедуктивной операции патологоанатомическое исследование послеоперационного материала подтверждало результаты диагностического морфологического исследования);
- при наличии показаний выполнялись все необходимые дополнительные диагностические процедур и консультации врачей других специальностей (см. Таблицу 3).

2.3.1. Лабораторные методы исследования

Уровень СА-125 определялся на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ADVIA Centaur™ CP Immunoassay System (Centaur) (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, USA). Применялись тест-системы (реагенты) фирмы Siemens ADVIA Centaur® CA 125-II. Чувствительность тест-системы составляет 2 Ед/мл. Измерение проводилось в интервале от 2 до 600 Ед/мл. При превышении указанного порогового значения рекомендовалось проводить повторное тестирование с титрованным образцом сыворотки и калькуляцию согласно руководству пользователя.

Таблица 3 – Методология первичного диагностического этапа



Алгоритм исследования уровней экспрессии цитокинов в асцитической жидкости. Забор асцитической жидкости был произведен у 20 пациенток в исследуемой группе, принимавших ИЗС, и у 20 пациенток в группе контроля двукратно: впервые – на диагностическом этапе – до начала терапии – или путем лапароцентеза (при напряженном асците), или путем пункции через задний свод влагалища, или при диагностической лапароскопии, второй раз асцитическая жидкость была получена во всех случаях на этапе циторедуктивной терапии.

Забор асцита производился в стерильные стандартные пробирки объемом 50 мл. Центрифугирование полученного материала проводилось при 1500 об/мин. в течение 15 минут при комнатной температуре для сепарации клеточной части. Затем образцы отправлялись на хранение в специализированную холодильную камеру с температурным режимом минус 80 °С, и в последующем перемещались в специальном контейнере для перевозки биологического материала в лабораторию.

В лаборатории на полученных образцах асцита было проведено цитокиновое профилирование с использованием набора Pro Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-Rad, США), согласно инструкции: «По 50 мкл смеси магнитных микрочастиц вносили в лунки 96-луночного планшета, затем дважды промывали частицы буфером для промывки и вносили по 50 мкл стандарта или образца в соответствующие лунки. Инкубирование проводили при комнатной температуре на орбитальном шейкере 850 об/мин. в течение 30 мин. Затем планшеты промывали трижды буфером для промывки и в каждую лунку добавляли по 25 мкл биотинилированных антител. Через 30 мин инкубации при комнатной температуре, производили три промывки и вносили по 50 мкл буфера Streptavidin-PE с последующим инкубированием в течение 10 мин. Планшеты были промыты трижды буфером для промывки, после чего микрочастицы ресуспендировались в 125 мкл буфера для анализа» [12].

Измерение проводили с помощью прибора Bio-Plex Reader. Было проведено определение уровня 17 цитокинов в динамике: IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF-а до и после НХТ, а также в случае асцитного рецидива заболевания.

2.3.2. Лучевые методы исследования

Ультразвуковое исследование было проведено на ультразвуковых аппаратах GE «Voluson 730 Pro», Toshiba Xario XG, Kretztechnik «Voluson – 530 MT», Ultrasonic imagine the Theragnostic company «Aixplorer Multi Way» с помощью мультисекторных, широкополосных датчиков, с возможностью сбора объемной информации в автоматическом режиме.

Для трансабдоминального исследования использовался датчик RAB2-5L (Voluson 730 Pro), PVT 3,75 BT (Toshiba Xario XG) с частотой 3,5 МГц S-VAWE – 7 с частотой 3,5–5 МГц (Voluson – 530 MT), SC 6-1 – TA (Aixplorer Multi Way)

Для трансвагинального исследования использовался внутривагинальный датчик RIC5-9W (Voluson 730 Pro), PVT 651 VT (Toshiba Xario XG) с частотой 6 МГц, S-VDV – 8B, с частотой – 8,5 МГц (Voluson – 530 MT), SE 12-3 (Aixplorer Multi Way).

При обнаружении патологического образования в структуре яичников проводился тщательный анализ его структуры и характер васкуляризации, указывалась точная локализация, размеры, особенности формы и контуров и т. д.

Полученные результаты описывались, опираясь на международную шкалу стандартов, в которой эхогенность принято подразделять на:

- изоэхогенный тип – изображения аналогичны (близки) к эхогенности окружающих тканей (жировой);
- гиперэхогенный тип – на фоне окружающих тканей зона интереса выглядит светлее;
- гипозэхогенный тип – на фоне окружающих тканей зона интереса выглядит темнее;
- анэхогенный тип – визуализируются гомогенные участки темного цвета.

Для оценки особенностей кровотока в структурах и патологических образованиях органов малого таза его тщательно изучали и регистрировали с помощью ЦДК, анализировали архитектонику сосудов (в структуре опухоли и питающих) и степень их васкуляризации («низкая степень васкуляризации» – отсутствие или наличие кровотока при ЦДК, визуализацией 1-2 сосудов (в двух взаимно перпендикулярных проекциях), «средняя степень васкуляризации» – определение 3-4

цветовых локусов – сосудов в различных отделах, «высокая степень васкуляризации» – при наличии выраженного регистрируемого кровотока по всей площади зоны интереса с локализацией более 5 сосудистых ветвей). При ЦДК также оценивали степень равномерности распределения цветовых локусов в структуре образований, подразделяя ее на:

- периферический кровоток – кровоток определяется только по периферии образования;
- центральный кровоток – регистрируются локусы кровотока в центральном отделе новообразования;
- смешанный кровоток – локусы кровотока расположены хаотично, по всей поверхности образования.

Количественную оценку интратуморозного кровотока не проводили, поскольку в большинстве случаев визуализируемые сосуды имели извитой разнонаправленный ход, в связи с чем достичь необходимых для получения адекватных показателей линейных скоростей угла сканирования не представлялось возможным.

УЗИ включало обследование органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства и мягких тканей передней брюшной стенки и послеоперационных рубцов.

Всем пациенткам в исследуемых группах последовательно проводились трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование в режиме реального времени с применением контактного способа сканирования и конвексного датчика 1–5 мГц, с использованием стандартной методики осмотра органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, в положении лежа на спине при тугом и опорожненном наполнении мочевого пузыря. Ультразвуковое исследование проводилось в стандартных проекциях, начинали с продольного направления.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза и брюшной полости проводилась с использованием высокопольных томографов тоннельного типа Toshiba Vantage Atlas с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (поле обзора 55 см, размер туннеля – 71 см, диапазон движения стола – 205 см).

Для обследования органов малого таза и брюшной полости использовали гибкую 32-канальную катушку для тела (Atlas Body Coli). При проведении МР-исследований использовались T2ВИ режим с подавлением жировой ткани и T1ВИ на задержке дыхания. Для контрастного усиления во время МР-исследований использовали препараты – Магневист, Омнискан, Гадевист в дозировке не менее 0,2 мг/кг. Сроки проведения после УЗИ составили не более 7 дней.

В протоколе МР-исследования была отражена информация о характере имеющегося патологического процесса, распространенности первичной опухоли, сделан акцент на описании потенциальных зон метастазирования.

Подготовка пациенток к исследованию.

1. С целью уменьшения перистальтики кишечника всем пациенткам накануне исследования (за 2–3 дня) рекомендовалось соблюдать бесшлаковую диету, исключаящую из рациона молочные продукты, черный хлеб, макаронные изделия, каши, овощи, фрукты, газированные напитки, а также за 2–3 часа до исследования запрещалось принимать пищу. Исследование выполняли с использованием антиперистальтического препарата (Hyoscini butilbromid).

2. Всем пациенткам рекомендовалось опорожнить мочевой пузырь за 30 мин до исследования.

3. Всех пациенток инструктировали о правильной технике дыхания, (преимущественно, грудной клеткой), для уменьшения количества дыхательных артефактов.

МР-исследование выполняли в положении на спине с выпрямленными ногами. На область малого таза накладывали пояс шириной 25–30 см с целью фиксации передней брюшной стенки (дополнительного снижения двигательных артефактов). Перед исследованием в обязательном порядке катетеризировали периферическую вену с последующей установкой периферического катетера и присоединением автоматического инжектора.

Исследование органов малого таза проводилось по нижеперечисленным методикам:

– T2ВИ, TSE, выполненные в сагитальной плоскости (боковые границы – наружные поверхности головок бедренных костей; в аксиальной плоскости – от ворот почек до нижнего края лобкового симфиза; при необходимости в корональной плоскости. При наличии солидного/предоминантно-солидного образования дополняли косоаксиальными T2ВИ изображениями, ориентированными параллельно эндометриальной полости (вдоль оси тела матки) с целью анализа взаимосвязи с выявленным образованием для проведения дифференциальной диагностики с вариантами субсерозной миомы матки;

– T1ВИ, выполненные в аксиальной и корональной плоскостях;

– для образований с высокой интенсивностью сигнала (ИС) на T1ВИ выполняли подавление сигнала от жира (FatSat), что необходимо для проведения дифференциальной диагностики при наличии в структуре новообразования жирового, муцинозного компонента;

– для динамического внутривенного контрастирования использовали Dynamic 3D FatSat последовательность, выполненную в аксиальной плоскости, аналогично с T2ВИ нативной фазы, с толщиной среза 3 мм с высокой разрешающей способностью перед введением контрастного препарата. Далее с помощью контрастного инжектора внутривенно болюсно вводили контрастный препарат из расчета 0,1 ммоль/кг, со скоростью 2 мл/сек, сопровождающая инъекцией 10–20 мл физиологического раствора и выполняли постконтрастные серии с аналогичными техническими параметрами. Общее время МРТ органов малого таза и брюшной полости составляло в среднем 30 мин.

КТ-исследование органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза проводилось на компьютерных томографах Aquilion One-320 срезовой и Aquilion 16 – 16-срезовой фирмы Toshiba, Siemens Somatom Sensation 64-срезовой и Siemens Somatom Emotion Duo 2-срезовой. Исследование осуществлялось при задержке дыхания на глубине вдоха. Коллимация – 0,5 см, шаг – 0,5 см. Методика КТ с внутривенным контрастированием заключалась в введении в периферическую вену автоматическим инжектором Mallinckrodt DH OptiVantage или Medrad Stellant 100–160 мл неионного рентгеноконтрастного вещества с концентрацией йода

300, 350 или 370 мг/мл. Использовали препараты Омнипак фирмы «Никомед» и Ультравист фирмы «Шеринг».

Методика мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) была использована для стадирования ЗНО яичников. В рамках стадирования проводилась оценка следующих анатомических областей: грудной, брюшной полостей, малого таза. Исследование осуществлялось в положении пациентки лежа на спине, с заведенными за голову руками. Сканирование выполняли при однократной задержке дыхания. При оценке границы исследования разметка области интереса устанавливалась от основания ключицы до верхней трети бедра, направление сканирования краниокаудальное. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока подбиралась в автоматическом режиме с использованием программы Care Dose, позволяющей автоматически адаптировать ток рентгеновской трубки к размеру сканируемой области, что позволяло минимизировать лучевую нагрузку, которая варьировала от 3 до 4,5 мЗв. Исследование выполняли с использованием первичной коллимации срезов размеров 1 мм. Постпроцессинговая реконструкция сканов производилась толщиной срезов размером 1 мм с шагом в 0,5 мм. Для детальной оценки состояния лимфатических узлов, паренхиматозных органов, возможных локализаций вторичных поражений исследование выполнялось без контрастного усиления, в артериальную, венозную (паренхиматозную) отсроченную фазы после введения контрастного препарата. Болюсное контрастирование осуществлялось внутривенно, через локтевую вену с использованием автоматического, двухколбового шприц-инъектора Medrad Stellant (США) со скоростью 3–3,5 мл в секунду. Все МСКТ исследования проведены с использованием динамического внутривенного контрастирования. При контрастировании использовали препарат «Омнипак 350» (GE Healthcare, Ирландия) с содержанием йода 350 мг/мл. Расчет объема контрастного препарата проводили согласно формуле:

$1,5 \text{ мл} \times 1 \text{ кг массы тела}$, который в среднем составил $100 \pm 15 \text{ мл}$ (от 80 до 150 мл).

Время задержки от начала внутривенного введения рентгеноконтрастного препарата до начала сканирования определялось в автоматическом режиме с использованием программы Test Bolus (определение достаточной концентрации

контрастного вещества в нисходящем отделе грудной аорты – пороговое значение достигаемой плотности –100 единиц Хаунсфилда). Задержка до получения отсроченной фазы составляла 20 сек.

ПЭТ-КТ. ПЭТ исследование совмещенное с КТ проводилось в на томографе «ЕСАТ EXACT47» и «Biograph-64» фирмы «Siemens» (Германия) в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева УРАМН и в ФГБУ Научном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РФ на «GE Discovery STE». ПЭТ-КТ всем пациенткам выполнялось в стандартном объеме по протоколу исследования всего тела – от мочки уха до верхней трети бедра.

В наших исследованиях для ПЭТ использовался ультрокороткоживущий радиоизотоп фтор-18 продолжительность распада составляет – 110 минут. 18-ФДГ (18-фтор-дезоксиглюкоза) вводился внутривенно натощак не ранее, чем после шести часов голодания. С целью достижения адекватной гидратации и дегидратации пациенту рекомендовалось обильное питье (0,5–1 л воды в зависимости от веса) и, при отсутствии противопоказаний, внутривенно вводилось 20–40 мг фуросемида (непосредственно до или после введения 18-ФДГ). В большинстве случаев сканирование начиналось через 1–1,5 часа после введения 18-ФДГ. Ограничением к введению 18-ФДГ являлись лактация (в нашем исследовании таких пациенток не было), декомпенсированный сахарный диабет (при уровне глюкозы в крови выше 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) выполнять ПЭТ с 18-ФДГ не рекомендуется), сниженная функция почек (снижение качества изображения).

Сканирование выполнялось после тщательной подготовки пациенток к исследованию (измерение уровня глюкозы натощак, уровня креатинина крови, после опорожнения мочевого пузыря и релаксации) в положении лежа на спине и опущенными или поднятыми руками и продолжалось 50–70 минут.

Для реконструкции изображения всего тела использовался итерационный алгоритм OSEM. Параметры OSEM (количество итераций и подмножеств) были подобраны индивидуально. Все реконструированные аксиальные изображения

реориентировались по коронарным и сагиттальным осям, количество и толщина которых определялись целями диагностики.

Для оценки ПЭТ изображения с 18-ФДГ использовались визуальный и количественный методы. Визуальный метод анализа изображения основан на выявление очагов или зон усиленного накопления 18-ФДГ по сравнению с окружающими тканями. При количественном методе применяется «стандартизированное значение накопления» – SUV, отражающее интенсивность накопления РФП в зоне интереса и зависит от уровня, введенной активности РФП, его объема и характера его распределения.

2.4. Схема лекарственной терапии

Для всех больных РЯ, включенных в исследование –168 человек – после совокупной оценки распространения опухолевого процесса было принято решение о проведении 2-3 курсов НХТ (медиана 2-го курса для всех групп).

Во всех исследуемых группах больных платиновые производные являлись основной комбинацией 1-й линии ХТ РЯ, которая проводилась по нижеуказанным схемам, согласно имеющимся клиническим рекомендациям [190].

ТР: Паклитаксел (таксол) – 175 мг/м²; премедикация в виде дексаметазон 20 мг внутримышечно за 12 и 6 часов до введения паклитаксела. За полчаса-час «до начала введения паклитаксела внутривенно вводятся блокаторы H1- и H2-рецепторов (циметидин 300 мг или ранитидин 50 мг), а также антиэметогенные препараты из группы блокаторов 5-HT₃ рецепторов (например, ондансетрон 16 мг)» [190]. Димедрол вводился внутривенно струйно также за 30–60 мин до введения паклитаксела с использованием специальной системы, не содержащей поливинилхлорид. Внутривенно-капельная инфузия цисплатина – 75 мг/м² проводилась после паклитаксела в течение не менее одного часа с гипергидратацией» [190].

ТС: Паклитаксел (Таксол) – 135–175 мг 3-часовой внутривенной инфузией с премедикацией, по вышеуказанной схеме, затем карбоплатин AUC 5–6 внутривенно капельно. «Доза карбоплатина рассчитывалась с использованием величины AUC (площадь под фармакокинетической кривой) по формуле Кальверта:

$$\text{Доза (мг)} = (\text{необходимая AUC}) \times (\text{клиренс креатинина} + 25),$$

где AUC – площадь под кривой – при использовании карбоплатина в комбинациях равна 4–6, при монокимиотерапии 5–7.

Клиренс креатинина рассчитывался по формуле Cockcroft и Gault (1978 г.):

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{K \times (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела в кг}}{\text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)}},$$

где K для женщин равен 1,05, для мужчин – 1,23» [190].

Повторение курсов ХТ по вышеуказанным схемам осуществлялось каждые 3 недели в адьювантном и неoadьювантном режимах.

Токсичность проводимой химиотерапии оценивалась по шкале «СТСАЕ v 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Event)». Согласно вышеуказанной шкале при наличии соответствующих показаний со стороны органов и систем больным РЯ предполагалась редукция доз ХТ, тем не менее, такой необходимости не возникло.

Подробные данные о режимах, схемах и количестве проведенных курсов ХТ, потребовавшихся для лечения больных серозным РЯ III стадии, сопровождающихся асцитом, включенных в исследование, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных РЯ в зависимости от схемы ХТ 1-й линии

	<i>Группа ИС</i>	<i>Группа контроля</i>
Медиана числа курсов НХТ	2	2
Медиана числа курсов АХТ	6	6
% (абс. число) больных РЯ, получавших ХТ по схеме ТР	45,5 (40)	47,5 (38)
% (абс. число) больных РЯ, получавших ХТ по схеме ТС	54,5 (48)	52,5 (42)
<i>Примечание: P < 0,05</i>		

Всем больным асцитной формой серозного РЯ с III стадией, включенным в исследование, помимо ПХТ, проводилось оперативное лечение в наиболее полном объеме. Стандартом считалась экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, а всех опухолевых очагов.

Тем не менее, говорить об истинном радикализме, как и при любой другой онкологической нозологии, не представлялось возможным, ввиду чрезвычайно высокого риска оставления нераспознанных субклинических очагов опухоли.

В связи с чем, объем выполненных операций был классифицирован согласно международным рекомендациям Гинекологической онкологической группы (GOG), которая разделяет «...циторедуктивные операции на полные (размеры остаточной опухоли микроскопические), оптимальные (размеры остаточной опухоли 1 см и менее) и субоптимальные (размеры остаточной опухоли более 1 см в наибольшем размере)» [192].

Дополнительно к вышеизложенной терапии, больные в исследуемой группе, принимавших ИЗС, на амбулаторном этапе, сразу после верификации диагноза и подписания добровольного согласия на участие в исследовании, в процессе подготовки к госпитализации в течение 7–14 дней (медиана 10 дней) до начала НХТ принимали препарат ИЗС по 400 мг в сутки (по 200 мг (по 1 капсуле) 2 раза в день, перед едой) в виде лекарственного препарата «Индинол Форто», больные из группы контроля – принимали плацебо, содержащее крахмал. Препарат на основе ИЗС, Индинол® форто (Indinol® forto), рекомендуемый к приему в первой группе больных представляет собой зарегистрированный лекарственный препарат, имеющий регистрационный номер в РФ ЛП-002010 и выпускается в виде твердых, желатиновых капсул бело-оранжевого цвета размером ноль.

Согласно инструкции к препарату «...содержимое капсулы: порошок от белого до светло-желтого или светло-коричневого цвета. В одной капсуле содержится 200 мг ИЗС, в качестве вспомогательных веществ используются лактозы моногидрат (сахар молочный) – 0,14 г, крахмал кукурузный модифицированный – 0,095 г, целлюлоза микрокристаллическая – 0,064 г, магния стеарат – 0,001 г.» [193]. Продолжительность приема препарата составляла не менее 60±5 месяцев. Возможные побочные реакции при приеме указанных препаратов непосредственно озвучивались каждой пациентке врачом перед их назначением и дублировались в аннотации:

- «со стороны репродуктивной системы – нарушения менструального цикла в виде его удлинения или укорочения;
- со стороны органов пищеварения – боль в эпигастрии;
- лабораторные показатели – повышение концентрации тиреотропного и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина и эстрадиола, снижение концентрации креатинина, эозинофилия;
- прочее – снижение массы тела» [193].

К критериям исключения больных РЯ из исследования и указаны выше в соответствующем разделе инструкции применения препарата: «...учитывая влияние ИЗС на активность изоферментов цитохрома P450, больным рекомендовалось соблюдать осторожность при совместном применении с лекарственными препаратами, в метаболизме которых участвуют изоферменты цитохрома P450 (непрямые антикоагулянты, глюкокортикостероиды, пероральные гипогликемические средства, антиаритмические, противоэпилептические, препараты наперстянки, препараты половых гормонов)...», т.к. могла потребоваться коррекция их дозы [193]. Тем не менее, в процессе исследования такой необходимости не возникло.

Все пациентки в исследуемых группах заполняли дневники самоконтроля, куда рекомендовалось вносить уровень АД и отмечался прием рекомендованных врачом лекарственных препаратов.

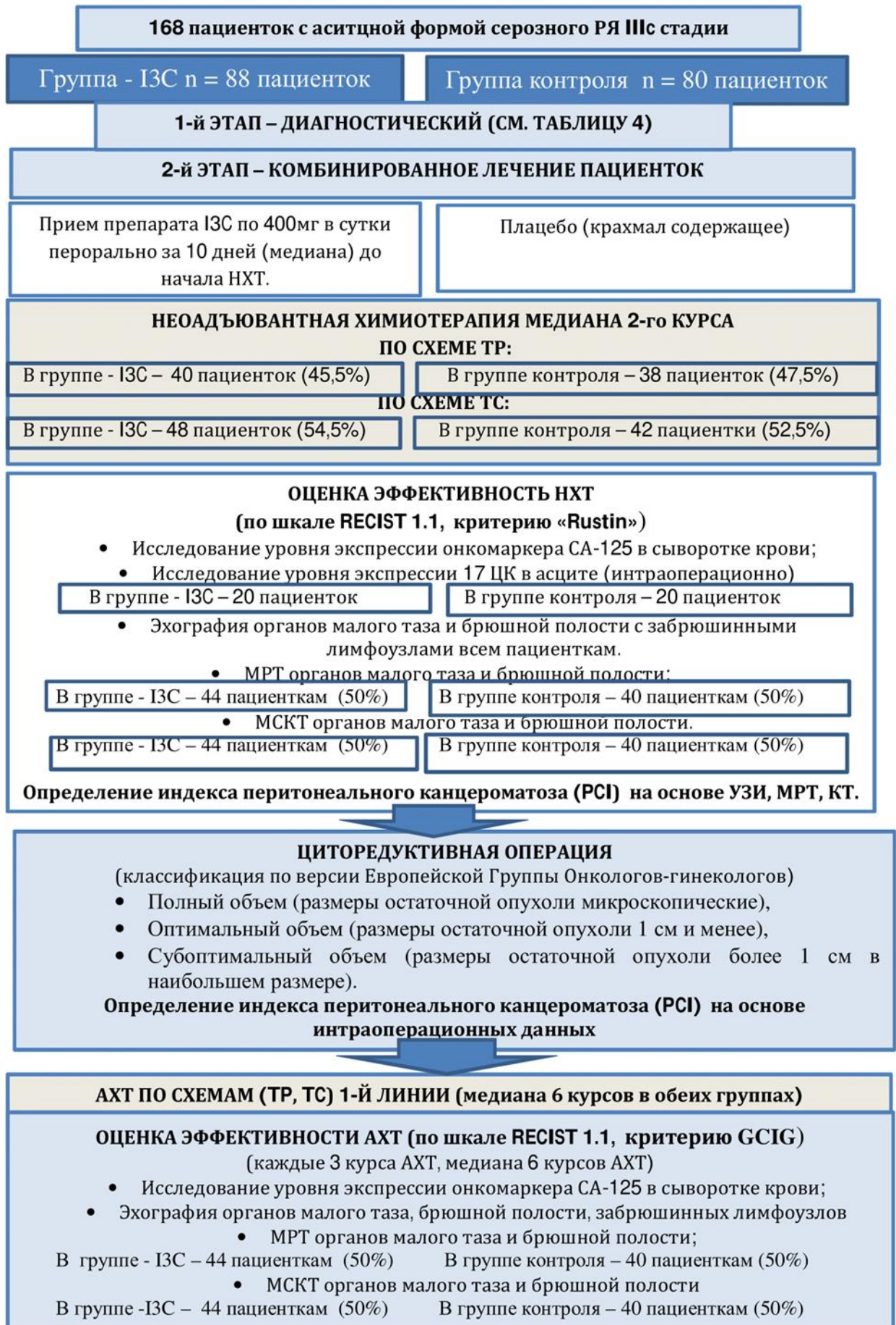
Консультирование больных по вопросам, связанным с приемом назначенных препаратов осуществлялось лечащим врачом и врачом амбулаторной практики.

Схема комбинированной терапии представлена в Таблице-схеме 5.

2.5. Оценка эффективности проводимой терапии, дальнейший мониторинг

Для оценки эффективности проводимой терапии, а также объективного сравнения полученных результатов в исследуемых группах применялись специальные критерии, позволяющие унифицировать ответ на лечение солидных опухолей – *критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версия 1.1 (2009 г.)* [185].

Таблица-схема 5 – Схема комбинированного лечения и оценки его эффективности у пациенток с асцитной формой серозного РЯ IIIc ст.



Больные были обязаны сообщать как о вышеуказанных, так и о любых других побочных явлениях. Противопоказания к применению препаратов относились

Данная классификация базируется на размерах опухоли (опухолевых очагов), измеренных с использованием лучевых методов диагностики (рентгенографии, компьютерной томографии – КТ, магнитно-резонансной томографии – МРТ, в локальных клинических исследованиях, представляется возможным для диагностики и мониторинга использование УЗИ) [185].

Первичное измерение опухолевых очагов проводилось не более чем за 14 дней до начала лечения и далее через каждые 2-3 курса ПХТ (каждые 6–9 недель) и после окончания определенного этапа терапии. Для объективной оценки полученных результатов использовался один и тот же метод лучевой диагностики в процессе комбинированного лечения и дальнейшего мониторинга. Результаты, полученные при инструментальной диагностике, были всегда приоритетнее данных физикального осмотра.

Согласно классификации ответа опухоли по системе **RECIST 1.1** эффективность проведенной терапии у больных РЯ, вошедших в исследование, дифференцировали следующим образом:

- полный ответ – исчезновение всех опухолевых очагов;
- частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%;
- стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30% (длительность стабилизации отмечалась от даты начала лечения до прогрессирования РЯ);
- прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов. Датой прогрессирования считалась дата выполнения того метода, при котором было впервые отмечено прогрессирование заболевания.

Под *объективным эффектом* от лечения подразумевалась полная и частичная регрессия опухоли.

В связи с тем, что система RECIST оказалась не вполне приемлемой при асимптомном течении РЯ, единственным проявлением которого является рост уровня СА125, нами учитывался критерий Международной гинекологической группы – GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup), основанный на измерении уровня СА-125. Согласно критерию GCIG «...датой прогрессирования считается дата первого повышения СА-125 более или равного двум его нормальным значениям для пациенток с повышенным уровнем СА-125 до лечения и нормализованным после его завершения, а также для таких пациенток, у которых до начала лечения уровень СА-125 был в норме...» [14]

У больных РЯ с повышенным уровнем онкомаркера СА-125 до лечения и сохраняющимся превышением его нормального значения после окончания терапии прогрессированием считается показатель СА-125, превышающий более двух предыдущих значений, подтвержденный двумя исследованиями. «Критерии прогрессирования РЯ согласно GCIG в настоящее время не являются показанием для начала ХТ 2-й и последующих линий, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности бесплатинового интервала» [14].

Для определения ответа опухоли на воздействие ХТ в неoadьювантном режиме применялся алгоритм, получивший название «критерий Rustin». Согласно которому, эффективность НХТ считается достаточно высокой, если уровень экспрессии СА-125 в сыворотке крови снижается на 25% после двух курсов, и на 50% после трех курсов ХТ [14].

Кроме того, до и после НХТ, а также интраоперационно на основании результатов лучевых методов исследования, с целью объективной оценки проводимого лечения в обеих группах больных РЯ производился расчет **Индекса перитонеального канцероматоза (PCI)** (P. Jacquet, P. H. Sugarbaker). В основе вычисления лежит «формула», по которой брюшная полость условно делится на девять частей, а тонкая кишка – на четыре части (Рисунок 4 а, б), а каждому опухолевому узлу в зависимости от его локализации и размера присваивается балл (баллы) в соответствии с Таблицей 6. Суммируя полученные баллы, получают искомый индекс.



Рисунок 4 – Условное деление брюшной полости (см. а)) и тонкой кишки (см. б)) на участки для расчета индекса перитонеального канцероматоза

Таблица 6 – Цифровое значение локализации опухолевых узлов и их размеров для расчета индекса перитонеального канцероматоза

Знач.	Локализация опухолевых узлов	
0	Центральная область	Большой сальник, поперечная ободочная кишка
1	Правое подреберье	Верхняя поверхность правой доли печени, брюшина <u>поддиафрагмальной</u> поверхности справа
2	<u>Эпигастрий</u>	Малый сальник, левая доля печени, серповидная связка печени
3	Левое подреберье	Брюшина <u>поддиафрагмальной</u> поверхности слева, хвост поджелудочной железы, селезенка, передняя и задняя поверхность желудка
4	Левый фланк	Нисходящий отдел <u>толстой</u> кишки, левый боковой канал
5	Левая подвздошная область	Брюшная стенка <u>латеральнее</u> сигмовидной кишки, сигмовидная кишка
6	Малый таз	<u>Яичник</u> , маточные трубы, матка, мочевой пузырь, <u>дугласово</u> пространство, <u>ректосигмоидный</u> переход, прямая кишка
7	Правая подвздошная область	Брюшная стенка <u>латеральнее</u> слепой кишки, слепая кишка, червеобразный отросток
8	Правый фланк	Восходящий отдел толстой кишки, правый боковой канал
9	Начальные отделы тощей кишки	---
10	Конечные отделы тощей кишки	---
11	Начальные отделы подвздошной кишки	---
12	Конечные отделы подвздошной кишки	---

PCI=0—макроскопически опухоль отсутствует; PCI=1—опухолевые узлы менее 5мм; PCI=2—опухолевые узлы 5—50мм; PCI=3—опухолевые узлы более 50мм.

Цифровое обозначение опухолевых узлов в зависимости от локализации и размера для последующего расчета PCI представлено в Таблице 6.

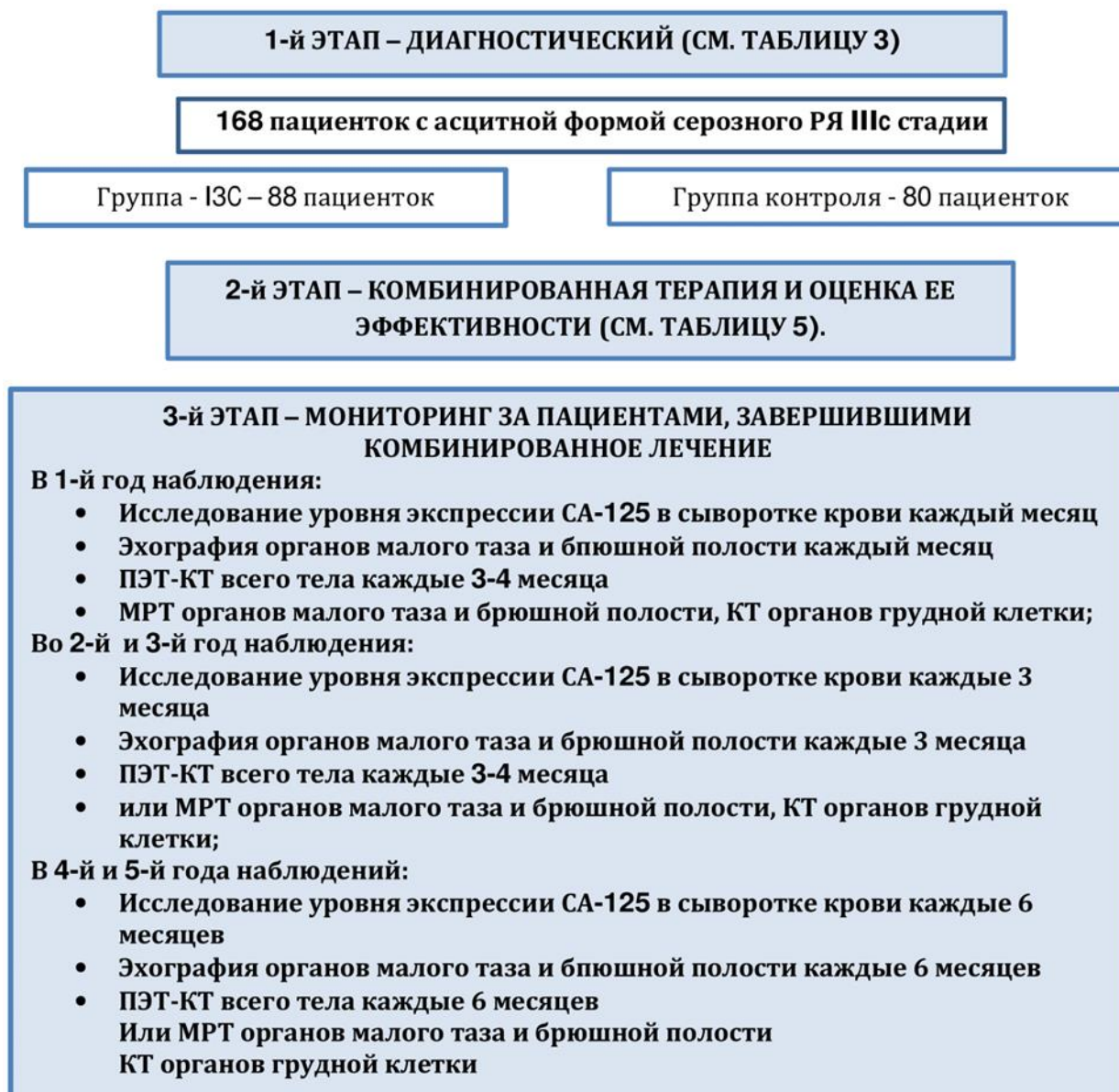
«При этом минимальный PCI составляет 0, максимальный – 39. Для диссеминированного РЯ при $PCI \leq 19$ статистически значимая вероятность выполнения оптимального хирургического вмешательства выше, чем при $PCI > 19$ » [192]. На хирургическом этапе PCI рассчитывался при первичном осмотре брюшной полости, а объем остаточной опухоли производился на заключительном этапе операции.

Анализ общей продолжительности жизни (рассчитанный от дня постановки диагноза до даты последнего наблюдения/смерти) и выживаемость без прогрессирования (определяемая от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или даты последней явки больного, если рецидив не выявляется) на протяжении 60 месяцев, после включения больных в исследование также отражал результативность проводимой терапии.

Мониторинг за больными асцитной формой серозного РЯ III ст, завершивших комбинированную терапию. После завершения лечения мониторинг у больных РЯ осуществлялся следующим образом (см. Таблицу 7): на протяжении 1-го года наблюдения – всем пациенткам ежемесячно проводили исследование онкомаркера СА-125 в сыворотке крови и эхографию органов малого таза и брюшной полости; 34,1% пациенткам в группе, принимавшим ИЗС (n = 30 пациенток), и 37,5% пациенткам из контрольной группы (n = 30) проводилось ПЭТ-КТ каждые 4 месяца, остальным 51,1% пациенткам в группе, принимавшим ИЗС (n = 45 пациенток), и 50% пациенткам из контрольной группы (n = 40) выполнялись МРТ органов малого таза, брюшной полости и КТ органов грудной клетки; еще 13 пациенткам (14,8%) в группе, принимавшим ИЗС, и 9 пациенткам (12,8%) в контрольной группе, ввиду наличия индивидуальной непереносимости РФП и/или субъективных причин было проведено МСКТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки; со 2-го по 3-й год после завершения терапии все указанные обследования осуществлялись не реже одного раза в 3–4 месяца, далее – в 4-й и 5-й годы один раз в 6 месяцев. Кроме того, в некоторых клинических ситуациях проводились дополнительные уточняющие исследования. Прогрессирование за-

заболевания диагностировали с использованием различных методов лучевой визуализации и клинико-лабораторных исследований (уровень онкомаркера СА-125), основываясь на критериях RECIST, GCIG, и датировали согласно числу, месяцу и году обследования, впервые его выявившего.

Таблица 7 – Схема наблюдения за пациентками с асцитной формой серозного РЯ после завершения комбинированной терапии



При выявлении прогрессирования заболевания (рост и/или верификация новых очагов) больным РЯ рекомендовалась ХТ по схемам с учетом длительности бесплатинового интервала, который рассчитывался от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования.

В настоящее время, основываясь на сроке возникновения после первичного лечения, все рецидивы РЯ подразделяют на платинорефрактерные (прогрессирование на фоне платиносодержащей терапии), платинорезистентные (менее 6 месяцев) и платиночувствительные, в которых отдельно выделяется подгруппа частично платиночувствительных рецидивов, возникших в сроке от 6 до 12 месяцев. «При длительности бесплатинового интервала более 12 месяцев проводилось повторное назначение комбинации производного платины и таксанов для лечения рецидива. При длительности бесплатинового интервала от 6 до 12 месяцев назначались комбинации производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной больной или монокимиотерапия неплатиновыми препаратами (но это предполагало назначение производного платины в последующем при возникновении второго рецидива.) При длительности бесплатинового интервала менее 6 месяцев, включая случаи платинорефрактерного рака, было показано либо симптоматическое лечение, либо попытка монокимиотерапии неплатиновым препаратом» [79]. Схема наблюдения за пациентами представлена в Таблице 7.

При возникновении рецидива РЯ у больных с совокупностью благоприятных факторов (отсутствие асцита, полная первичная циторедукция, длительный бесплатиновый интервал, удовлетворительное общее состояние) рассматривалась возможность проведения повторных циторедуктивных вмешательств. В процессе проведения исследования предполагался анализ и дифференцировка всех больных РЯ с прогрессированием заболевания в зависимости от возможности выполнить повторную операцию, продолжить терапию платиносодержащими препаратами или необходимостью смены схемы ПХТ на 2-ю и последующие линии.

2.6. Оценка общего состояния и качества жизни больных раком яичников

В настоящее время особое значение придается качеству жизни больных, их общему состоянию и возможности вести привычный образ жизни в процессе лечения. Состояние больных РЯ, включенных в исследование, оценивалось, в соот-

ветствии с критериями шкалы ECOG, разработанной в 1960 г. исследователями Восточной Онкологической групп (Eastern Cooperative Oncology Group) и рекомендованной ВОЗ, на амбулаторном этапе, после завершения первичной комбинированной терапии и по истечению 60 месяцев наблюдения.

Система ECOG-ВОЗ определяет общий статус больного в баллах от 0 (нормальная активность) до 4 (больной не в состоянии обслуживать себя, прикован к постели).

В соответствии с рекомендациями отечественных и зарубежных институтов в протокол проведения научной работы были включены больные РЯ с состоянием по шкале ECOG оцененной в менее или равное 2 баллам. Распределение больных в группах, в зависимости от состояния больного представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных РЯ в исследуемых группах до начала терапии в зависимости от их общего состояния (по шкале ECOG, ВОЗ).

ECOG-ВОЗ		Группа - ИЗС % (абс. число)	Группа контроля % (абс. число)
0	<u>Нормальная активность</u>	3,4 (3)	5 (4)
1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	55,7 (49)	53,8 (43)
2	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа.	40,1 (36)	41,3 (33)
3	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	-	-
4	Не способен обслуживать себя. Прикован к постели.	-	-

Качество жизни определяют как степень удовлетворения человеческих потребностей, «интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии» [186].

По мнению ряда авторов (Новик А. А., Ионова Т. И., 2002), «качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухоле-

вой терапии после выживаемости и является более важным показателем, чем первичный опухолевый ответ» [187].

С 1985 г. «Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США» (FDA) рекомендует включать эту характеристику, как обязательный пункт всех протоколов клинических исследований.

Оценка качества жизни проводилась с применением наиболее распространенного вопросника, разработанного Европейской Организацией по Изучению и Лечению Рака (*EORTC*), *EORTC QLQ-C30 версия 3.0*.

Официальная версия анкеты на русском языке была предоставлена авторам исследования на безвозмездной основе ввиду научного некоммерческого использования.

Анкета – *EORTC-QLQ-C30 версия 3.0* – состоит из шкал, характеризующих в совокупности функциональное состояние больного (физическое, ролевое, познавательное, эмоциональное, социальное), уровень проявления негативных симптомов, ассоциированных с заболеванием и/или его лечением (усталость, тошнота и рвота, боль, одышка, бессонница, потеря аппетита, нарушение стула, финансовые трудности) и общее состояние здоровья (QoL).

В соответствии с прилагаемым к анкете руководством был произведен расчет по каждому обозначенному пункту, результат соответствовал значению от 0 до 100 баллов. Высокий балл, полученный по какой-либо из функциональных шкал или по шкале общего состояния здоровья, характеризовал хорошее состояние и/или качество жизни.

В то время как высокий балл по шкалам, отражающим симптомы заболевания и/или побочные реакции от проводимой терапии, указывал на высокую степень жалоб, отрицательных субъективных ощущений и нарушений. В процессе проведения исследования все пациенты заполняли указанную анкету не менее 3 раз: на амбулаторном этапе, до начала терапии, непосредственно после проведенного первичного комбинированного лечения (не ранее, чем через 3 недели после последнего курса АХТ) и по истечению срока наблюдения, через 60 месяцев (5 лет).

Результаты первичного анкетирования отражали ожидаемый уровень общего состояния больных РЯ, не превышающий 80 баллов во всех исследуемых группах. Не столь высоки, как предполагалось, оказались показатели, демонстрирующие отношения в социуме (вопросы относительно семейного быта и образа жизни): в группе пациенток, принимавших ИЗС, – 76,3 балла, в контрольной группе – 81,1 балл. Подробные данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Оценка качества жизни больных РЯ в исследуемых группах на основании анкеты версия 3.0 до начала терапии

<i>EORTC-QLQ-C30</i>	<i>Группа ИЗС</i>	<i>Группа контроля</i>
Физическое состояние (п. 1–5)	83	84,2
Способность к деятельности (п. 6–7)	84,6	84,2
Эмоциональное состояние (п. 21–24)	78,7	77,7
Когнитивное состояние (п. 20, 25)	84,5	81,9
Отношения в социуме (п. 26, 27)	76,3	80,5
Усталость (п. 10, 12, 18)	21,7	20,2
Тошнота и рвота (п. 14, 15)	15,6	15,3
Боль (п. 9, 19)	15,3	15,5
Одышка (п. 8)	29,6	27,8
Бессонница (п. 11)	22,3	23,6
Потеря аппетита (п. 13)	13	11,6
Констипация (п. 16)	19,5	19
Диарея (п. 17)	18,7	17,4
Финансовые трудности (п. 28)	23,8	23,2
Общее состояние здоровья (QoL) (п. 29, 30).	78	77,4

Статистические методы оценки

Все данные, полученные в результате исследования, вносились в общую базу данных, сформированную на основе таблиц программы «Microsoft Excel».

Их статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения “SPSS Statistics 21.0 for Windows”.

С целью подбора наиболее оптимальных методов статистической обработки все полученные результаты были распределены по статистической шкале (номинальной, порядковой, интервальной). Учитывая низкую выборку и отличное от нормального распределения в ходе анализа применялись непараметрические методы. С учетом полученной выборки при определении среднего значения, также высчитывалась медиана (Me). При сравнении средних величин мы использовали Н тест по методу Крускала – Уоллеса при сравнении X независимых выборок. Для анализа достоверности различий между средними значениями и корреляциями рассчитывалась вероятность ошибки Р. По общепринятой терминологии при статистическом исследовании вероятность ошибки – $p \leq 0,05$ – является значимой, а $p \leq 0,01$ – очень значимой. Для оценки эффективности проведенной терапии были посчитаны шансы пятилетней выживаемости, отношение шансов (OR) изучаемых групп и определен доверительный интервал (CI).

Для определения диагностической значимости лучевых методов исследования применялись показатели непараметрического метода: точность чувствительность, специфичность.

Определение информативности лабораторных и лучевых методов исследования

$$\text{Чувствительность (\%)} = \text{ИППР} / \text{ИППР} + \text{ЛООР} \times 100\%;$$

$$\text{специфичность (\%)} = \text{ОР} / \text{ОР} + \text{ЛППР} \times 100\%;$$

$$\text{диагностическая точность (\%)} = \text{ИППР} + \text{ОР} / \text{ИППР} + \text{ОР} + \text{ЛООР} + \text{ЛППР} \times 100\%,$$

где ИППР – истинно положительный результат – заключение проводимого лучевого метода исследования подтверждено или патолого-анатомическим исследованием операционного или биопсийного материала, или цитологическим исследованием;

ОР – истинно отрицательный результат – при проводимом лучевом методе исследования не выявлено опухолевого процесса;

ЛППР – ложно-положительный результат – при проводимом лучевом методе исследования выявлен опухолевый процесс, а при патолого-анатомическом исследовании операционного или биопсийного материала или цитологическом исследовании

довании, а также при использовании других методов диагностики - диагноз не был подтвержден;

ЛООР – ложно-отрицательный результат – при обследовании данных за опухолевый процесс не было получено, но они обнаруживались при других клинико-инструментальных методах исследования.

Таким образом, анализ распределения больных РЯ, включенных в исследование, с использованием указанных статистических методов в зависимости от множества факторов, продемонстрировал, высокую репрезентативность исследуемых групп, что позволило оценить полученные результаты, согласно поставленным задачам.

Глава 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

В соответствии с поставленными целями исследования, путем последовательного решения вышеобозначенных задач, был проведен тщательный анализ результатов и сделаны надлежащие выводы относительно эффективности комбинированной терапии серозного РЯ III стадии, сопровождающегося асцитом, на фоне приема I3C-содержащего препарата и без него.

Достижение максимально возможной продолжительности жизни, наибольшим числом пациенток и поддержание должного ее качества, независимо от исследуемой группы оставалось приоритетным в работе.

Эффективность терапии больных РЯ регулярно оценивалась, полученные данные резюмировались как непосредственно по завершению каждого этапа первичного лечения: НХТ, хирургического лечения, АХТ (ближайшие результаты), так и через отдаленный период времени – по истечению установленного срока наблюдения (60 месяцев).

3.1. Оценка ближайших результатов лечения больных асцитной формой серозного рака яичников III стадии

3.1.1. Оценка эффективности НХТ в исследуемых группах

Проведение НХТ было целесообразным для всех больных асцитными формами серозного РЯ III стадией (168 человек). ХТ начинали по схемам 1-й линии (ТР, ТС) на основе таксан- и платиносодержащих препаратов, от 2 до 3 курсов (медиана во всех группах составила 2 курса).

В исследуемой группе больных, принимавших I3C, в отличие от контрольной группы, НХТ предваряло (за 7–14 дней, медиана 10 дней) пероральный прием препарата I3C по 400 мг в сутки.

Эффективность НХТ оценивали с использованием молекулярно-биологических маркеров воспаления и лучевых методов диагностики.

А. Оценка динамики изменения онкомаркера СА-125 в сыворотке крови на фоне проведения НХТ при различных вариантах комбинированной терапии РЯ III стадии, сопровождающегося асцитом

До начала терапии уровень онкомаркера СА-125 в сыворотке крови в исследуемых группах больных как среди принимавших ИЗС, так и в контрольной группе не имел достоверных отличий, средний показатель составлял $579,8 \pm 11,3$ Ед/мл и $583,8 \pm 10,5$ Ед/мл, соответственно.

Уменьшение уровня СА-125 после двух курсов ПХТ на 25% и после трех курсов на 50% свидетельствовало о высокой эффективности НХТ и отмечалось у больных из всех исследуемых групп.

Критерием неэффективности НХТ являлось снижение онкомаркера СА-125 менее, чем на 50% от исходного уровня.

В исследуемой группе среди больных, принимавших препарат ИЗС, положительная динамика регистрировалась чаще и была более выражена (в %), чем в группе контроля. Среднее значение СА-125 после 2 курсов НХТ в группе с ИЗС составило $54,4 (\pm 19,4)$ Ед/мл (снижение на 90,6%), а в группе контроля – $108,4$ Ед/мл ($\pm 27,4$) (снижение на 81,4%).

Таким образом, число больных, которым потребовалось проведение 3-го курса НХТ для достижения оптимального результата в виде снижения уровня СА-125, приближенного к пороговым значения, в процентном соотношении оказалось ниже в исследуемой группе с ИЗС: 14,8% (13 пациенток), против 31,3% (25 пациенток) – в группе контроля ($P < 0,05$).

Снижение числа проведенных курсов НХТ в группе с ИЗС способствовало уменьшению проявления цитотоксических реакций, в частности, со стороны кроветворной системы – анемия 1-2-й степени наблюдалась в группе ИЗС в 78,4% случаев (69 человек) и у 88,8% (71 человек) в группе контроля; лейкопения – в группе ИЗС в 62,5% (55 человек), в группе контроля в 73,8% (59 человек) ($P < 0,05$).

По окончании этапа НХТ, средний уровень СА-125 достиг и был ниже порогового значения в исследуемой группе с ИЗС – $31,9 (\pm 24,1)$ Ед/мл, в группе контроля данный показатель составил $68,7 (\pm 35,4)$ Ед/мл. (Рисунок 5).

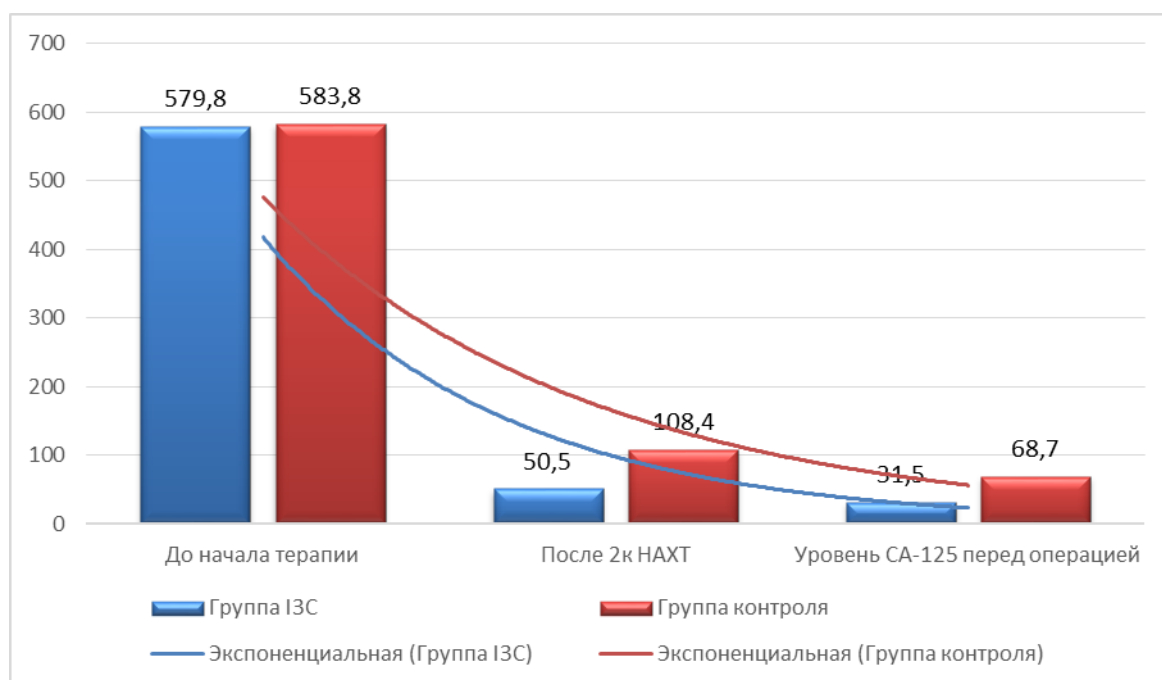


Рисунок 5 – Уровень СА-125 в исследуемых группах до начала терапии, в процессе НХТ и после ее завершения перед хирургическим этапом лечения

Б. Оценка динамики изменений уровней экспрессии ЦК в асцитической жидкости на фоне проведения НХТ при различных вариантах комбинированной терапии серозного РЯ III стадии

В современной научной литературе перитонеальный выпот рассматривается как уникальная провоспалительная среда, обеспечивающая специфическую обширную внутрибрюшинную диссеминацию опухолевого процесса, преимущественно в области малого таза, особенности метастазирования и локализацию рецидивов при РЯ. Динамика изменений молекулярно-биологического спектра асцитической жидкости в ходе лечения может иметь прогностическую значимость в оценке эффективности противоопухолевой терапии.

В нашем исследовании проводилась оценка уровня экспрессии 17 медиаторов воспаления в асците: IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF-a- до начала лечения, после завершения НХТ (на хирургическом этапе) у 20 больных серозным РЯ в группе IЗС и у 20 больных в группе контроля.

До начала лечения уровни указанных ЦК у всех больных, включенных в исследование, были выше их значений, полученных после НХТ. Данная тенденция

была характерна для больных обеих групп. Обобщенные данные по двум группам представлены на Рисунке 6.

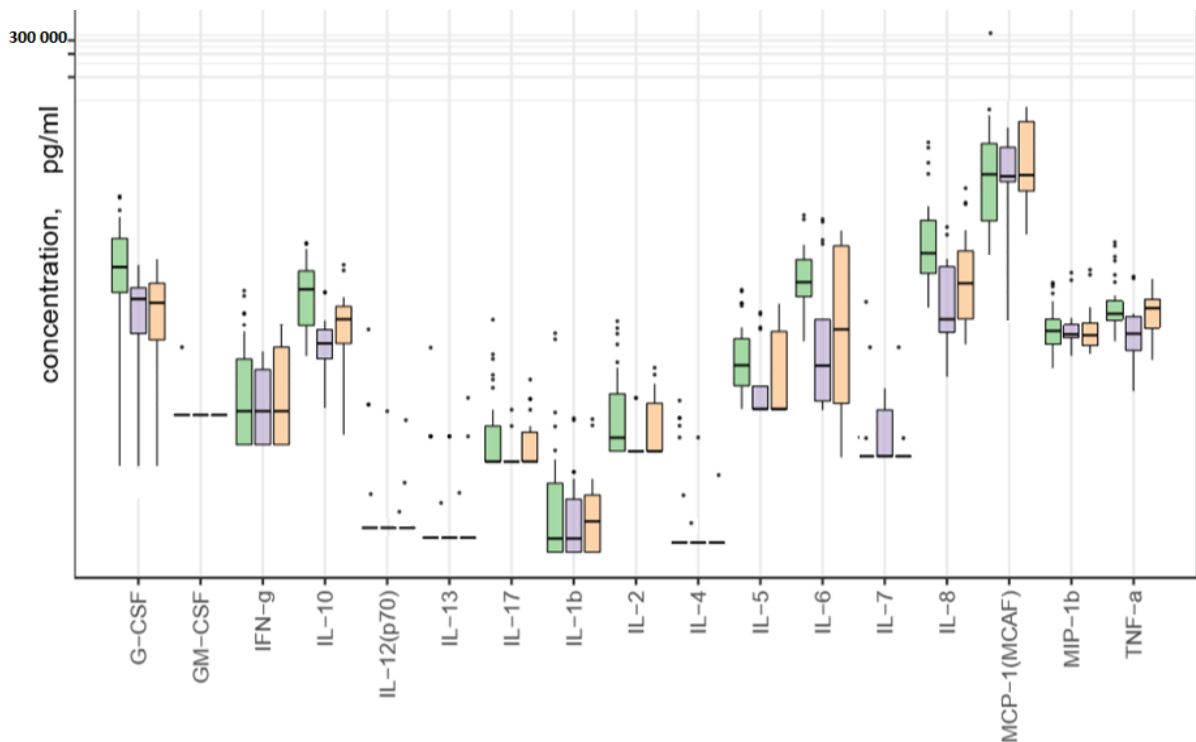


Рисунок 6 – Динамика уровня экспрессии цитокинов в асците больных серозным РЯ III стадии в процессе проводимой терапии в обеих группах

Средняя концентрация IL-1b, IL-4, IL-12 и IL-13 в асцитах у пациенток с III стадией серозного РЯ в обеих группах до начала терапии составила менее 1,0 нг/мл (см. Рисунок 7). После завершения НХТ из этой группы ЦК наиболее значительно снизился уровень IL-1b, в большей степени в группе ИЗС с $0,47 \pm 0,2$ до $0,06 \pm 0,01$ нг/мл и в меньшей – в контрольной группе с $0,45 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,02$ нг/мл. Напомним, что IL-1b – продуцируется активированными макрофагами, является важным медиатором воспалительного ответа и вовлечен в различные клеточные процессы, включая деление клеток, дифференцировку и апоптоз.

Средняя концентрация IL-2, IL-5, IL-7, IL-17, IFN-g, и NuGM-CSF в асцитах у больных, включенных в исследование, до начала терапии в обеих группах колебалось в пределах от более или равно 1,0 нг/мл до менее или равно 10,0 нг/мл (см. Рисунок 8).

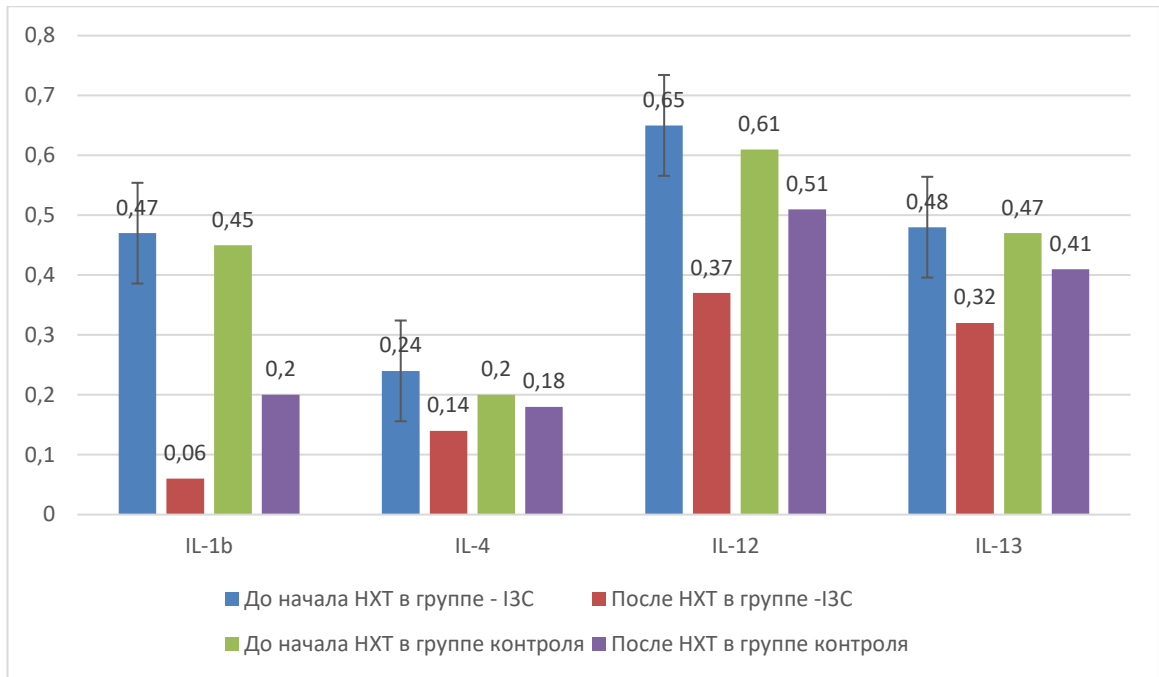


Рисунок 7 – Уровни ЦК с исходной концентрацией в асците менее 1,0 нг/мл у больных серозным РЯ III стадией до и после НХТ в исследуемых группах

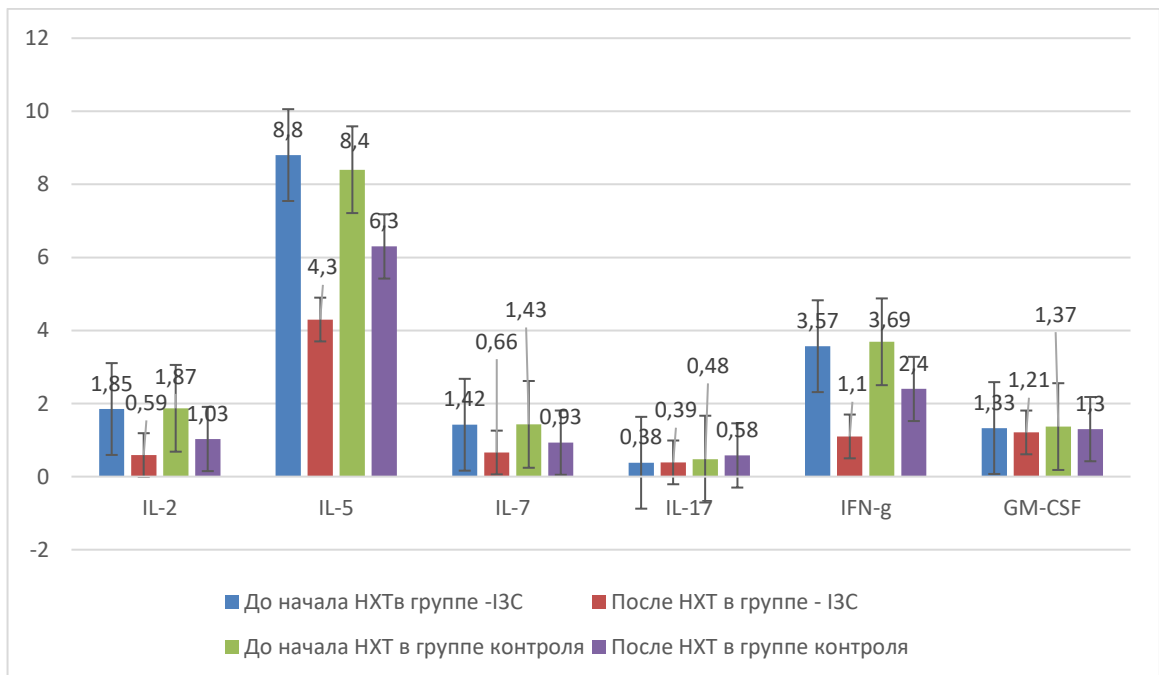


Рисунок 8 – Уровни ЦК с исходной концентрацией в асците $\geq 1,0$ нг/мл до ≤ 10 нг/мл у больных серозным РЯ III стадией до и после НХТ в исследуемых группах

После завершения НХТ мы регистрировали повышение уровня экспрессии IL-17 – в группе I3C до начала лечения показатель составил $0,38 \pm 0,04$ нг/мл, после НХТ $0,39 \pm 0,02$ нг/мл; в контрольной группе – до НХТ уровень экспрессии IL-17 составил $0,48 \pm 0,05$ нг/мл, после НХТ – $0,58 \pm 0,06$ нг/мл. Мы предполагаем, что

это связано с тем, что IL-17 чаще ассоциируется с аллергическими реакциями и продуцируется группой Т-хелперной клетки, в ответ на их стимуляцию IL-23.

Кроме IL-17, заслуживает внимание, отсутствие значимой динамики ЦК GM-CSF. До начала НХТ его уровень экспрессии составил в группе пациенток, принимавших IЗС $1,33 \pm 0,08$ нг/мл, а в контрольной группе был равен $1,37 \pm 0,07$ нг/мл. После НХТ в группе IЗС уровень экспрессии GM-CSF составил $1,21 \pm 0,16$ нг/мл, в группе контроля не более $1,3 \pm 0,04$ нг/мл (см. Рисунок 8). Отсутствие значимой динамики снижения уровня экспрессия GM-CSF, стимулирующего рост и дифференцировку гематопоезических клеток в обеих группах, может быть обусловлена высоким уровнем IL-10, который обладает ингибирующим действием на данный ЦК.

Отдельного внимания заслуживает группа цитокинов – IL-6, IL-8, IL-10, Hu G-CSF, Hu-MCP, Hu MIP-1b, Hu TNF-а ввиду того, что их значения до начала терапии колебались в более высоких пределах от 20 нг/мл (MIP-1b) и выше (см. Рисунок 9).

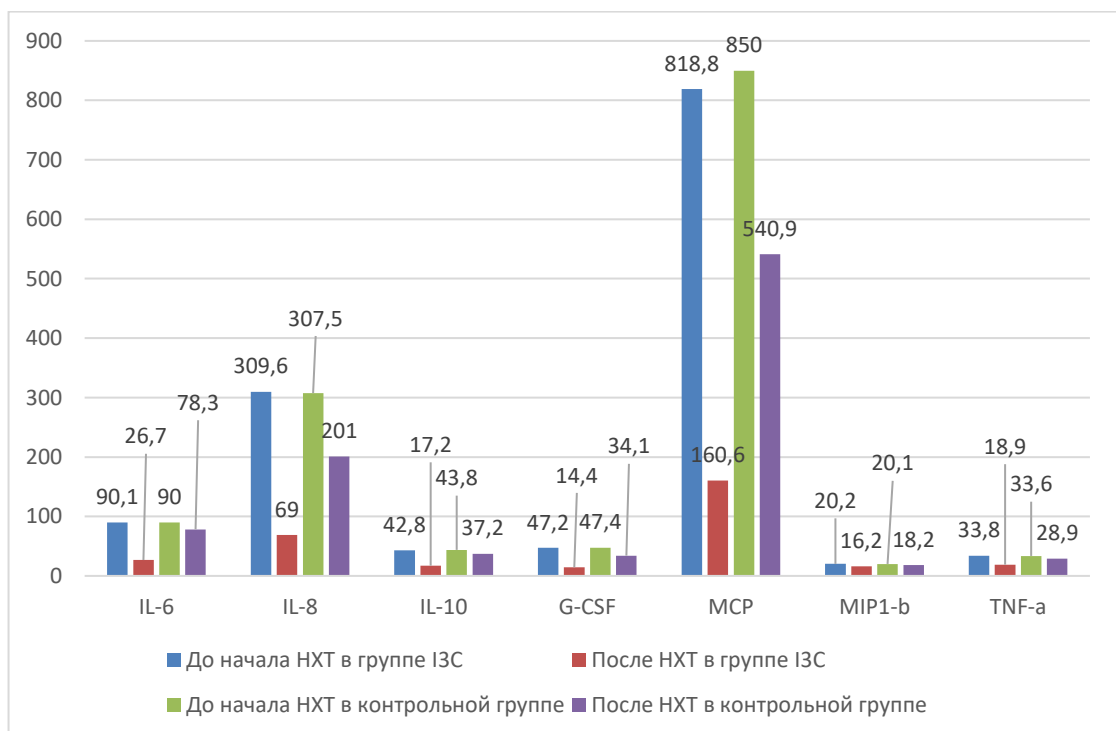


Рисунок 9 – Уровни ЦК с исходной концентрацией в асците > 10 нг/мл у больных серозным РЯ III стадией до и после НХТ в исследуемых группах

Наиболее высокие уровни экспрессии в обеих группах среди всех ЦК регистрировали у моноцитарного хемоаттрактивного белка (MCP): в группе 13С $818,8 \pm 1,7$ нг/мл, в группе контроля $850,0 \pm 1,3$ нг/мл. После завершения НХТ их уровень экспрессии снизился в группе 13С до $160,6 \pm 2,3$ нг/мл, в группе контроля до $540,9 \pm 1,7$ нг/мл.

Вероятно, это обусловлено тем, что MCP рекрутирует моноциты, Т-клетки памяти и дендритные клетки в места воспаления, а при асцитной форме серозного РЯ наблюдается одномоментная обширная опухолевая диссеминация.

Помимо MCP, аналогично результатам, описанным в работах зарубежных исследователей, мы регистрировали значимо высокие уровни экспрессии в асцитической жидкости IL-6 и IL-8 до НХТ, но, в дополнении к уже имеющимся данным мировой литературы, мы также смогли измерить уровень и их экспрессии в асцитической жидкости после НХТ (забор проводили на хирургическом этапе).

Стоит отметить, что в группе 13С уровень IL-6 до начала НХТ составил $90,1 \pm 1,6$ нг/мл, в группе контроля $90,0 \pm 1,2$ нг/мл. После завершения НХТ в группе 13С уровень его экспрессии снизился более существенно до $26,7 \pm 2,1$ нг/мл, чем в контрольной группе до $78,3 \pm 1,1$ нг/мл.

Уровень IL-8 до НХТ в группе 13С составил $309,6 \pm 1,5$ нг/мл, в контрольной группе $307,5 \pm 1,3$ нг/мл, после НХТ было зарегистрировано снижение его уровня до $69,0 \pm 1,2$ нг/мл в группе 13С и до $201,0 \pm 1,0$ нг/мл в группе контроля.

Анализ корреляции между уровнями онкомаркера СА-125 и ЦК (из группы с наибольшей их экспрессией в асците больных РЯ, включенных в исследование) указал на слабую положительную корреляцию в обеих группах для IL-6, IL-8 и слабую отрицательную корреляцию с MCP. Так, коэффициент корреляции для IL-6 и СА-125 в группе 13С составил 0,4, а в группе контроля был равен 0,3 (см. Рисунок 10).

Коэффициент корреляции между уровнем экспрессии MCP и уровнем СА-125 в группе 13С составил 0,12, в группе контроля – 0,18 (см. Рисунок 11).

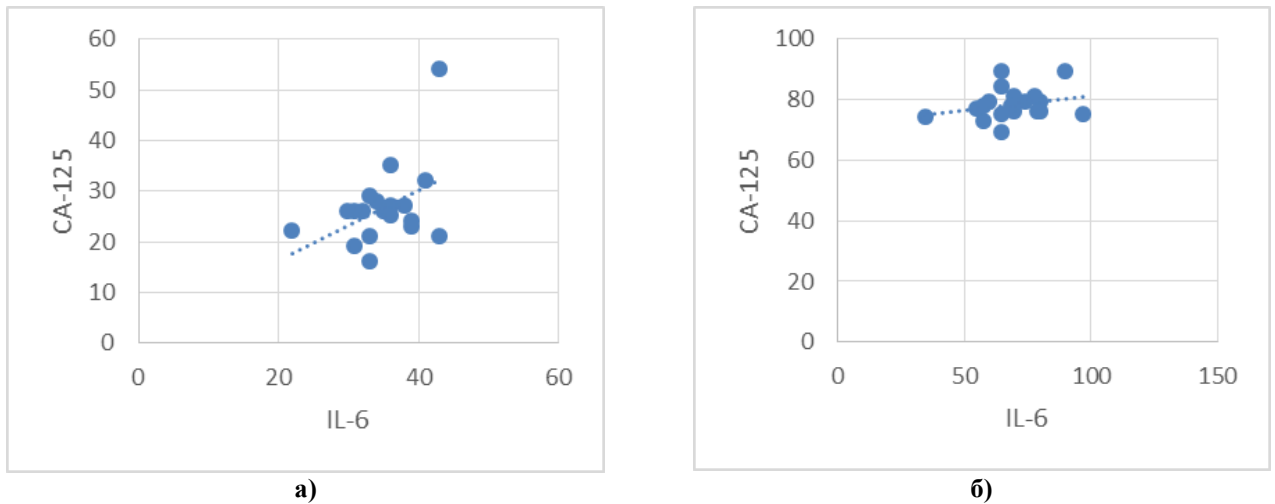


Рисунок 10 – Корреляция между уровнем СА-125 и ИЛ-6 в асцитической жидкости у больных серозным РЯ III стадии в **а)** группе ИЗС (n = 20), **б)** в группе контроля (n = 20)

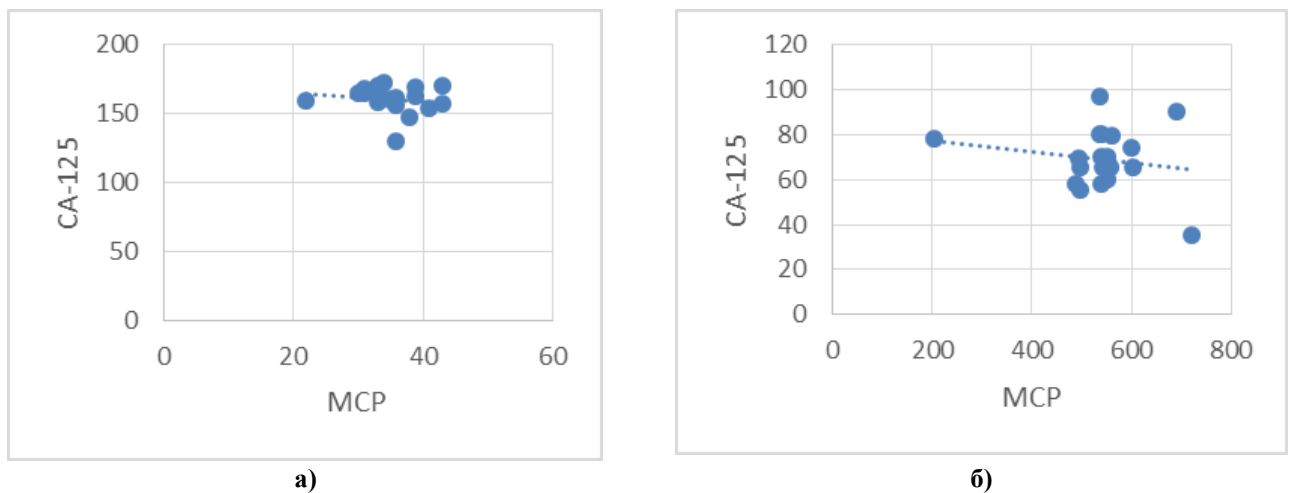


Рисунок 11 – Корреляция между уровнем СА-125 и МСР в асцитической жидкости у больных серозным РЯ III стадии в **а)** группе ИЗС (n = 20) , **б)** в группе контроля (n = 20)

Таким образом, по результатам исследования данных за наличие выраженной корреляции между онкомаркером СА-125 и ИЛ-6, ИЛ-8, МСР получено не было, возможно, это было обусловлено небольшой выборкой в группах исследования.

Коэффициент корреляции между уровнем экспрессии ИЛ-8 и СА-125 в группе ИЗС составил 0,28, в группе контроля 0,26 (Рисунок 12).

Все числовые значения уровней экспрессии исследуемых ЦК также представлены в Таблице 10.

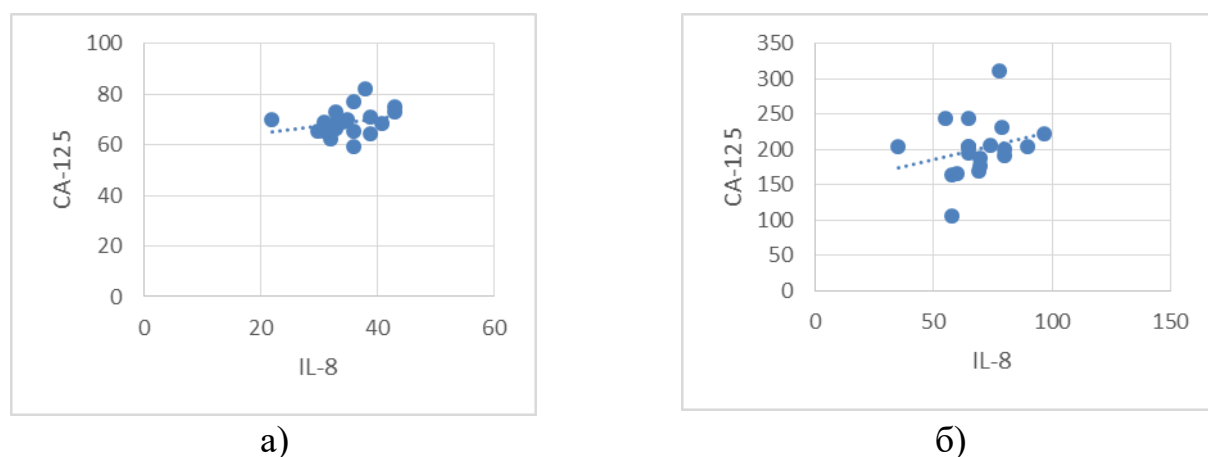


Рисунок 12 – Корреляция между уровнем СА-125 и ИЛ-8 в асцитической жидкости у больных серозным РЯ III стадии в а) группе ИЗС (n = 20) , б) в группе контроля (n = 20)

Таблица 10 – Значения уровней экспрессии ИЛ в исследуемых группах до и после НХТ, $p < 0,05$

	<i>Группа ИЗС</i>		<i>Группа контроля</i>	
	до НХТ (нг/мл)	после НХТ (нг/мл)	до НХТ (нг/мл)	после НХТ (нг/мл)
ИЛ-1b	0,47±0,2	0,06±0,01	0,45±0,1	0,2±0,02
ИЛ-4	0,24±0,2	0,14±0,01	0,2±0,12	0,18±0,02
ИЛ-12	0,65±0,4	0,37±0,02	0,61±0,15	0,51±0,03
ИЛ-13	0,48±0,2	0,32±0,1	0,47±0,1	0,41±0,2
ИЛ-2	1,85±0,16	0,59±0,1	1,87±0,14	1,03±0,14
ИЛ-5	8,8±0,07	4,3±0,15	8,4±0,06	6,3±0,04
ИЛ-7	1,42±0,08	0,66±0,06	1,43±0,06	0,93±0,07
ИЛ-17	0,38±0,04	0,39±0,02	0,48±0,05	0,58±0,06
IFN-g	3,57±0,1	1,1±0,1	3,69±0,2	2,4±0,03
HuGM-CSF	1,33±0,08	1,21±0,16	1,37±0,07	1,3±0,04
Hu MIP-1b	20,2±0,4	16,2±1,1	20,1±0,3	18,2±2,1
TNF-a	33,8±0,2	18,9±0,9	33,6±0,1	28,9±0,7
ИЛ-10	42,8±0,4	17,2±0,6	43,8±0,2	37,2±0,4
G-CSF	47,2±2,3	14,4±1,2	47,4±2,1	34,1±0,2
ИЛ-6	90,1±1,6	26,7±2,1	90,0±1,2	78,3±1,1
ИЛ-8	309,6±1,5	69,0±1,2	307,5±1,3	201,0±1,0
Hu-MCP	818,8±1,7	160,6±2,3	850,±1,3	540,9±1,7

В. Оценка ответа опухоли у больных асцитной формой серозного РЯ III стадии после НХТ с использованием лучевых методов диагностики

Оценка ответа опухоли после НХТ проводилась по шкале RECIST (версия 1.1), согласно которой полный ответ опухоли – это исчезновение всех видимых очагов ЗНО; частичный ответ – это уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%; стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30% ; прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов. Кроме того, проводилась оценка резектабельности опухоли до и после НХТ с использованием выше обозначенной бальной системы путем расчета индекса перитонеального канцероматоза (PCI). Анализ результативности НХТ проводился с использованием МРТ, МСКТ и эхографии.

Эхография органов малого таза проводилась всем 168 пациенткам, включенным в исследование, на 1-м этапе их первичного обращения для оценки текущей клинической ситуации. Средний размер опухолево-измененных яичников составил $85 \pm 42,6$ мм в группе 13С и варьировал от 50 мм до 280 мм, в группе контроля $82 \pm 38,5$ мм и варьировал от 48 мм до 275 мм. У всех пациенток в брюшной полости и малом тазу имелась свободная жидкость в среднем объеме от 500 ± 135 мл в группе 13С и от 510 ± 140 мл в группе контроля, а ее объем варьировал от 200 мл до 6000 мл в обеих группах. С учетом особенностей УЗ-характеристики структуры все первичные опухоли при асцитной форме серозного РЯ III стадии в нашем исследовании можно было подразделить на следующие типы:

1) **кистозный тип** опухоли характеризовался преобладанием в ее структуре кистозного компонента, с перегородками различной толщины и протяженности, жидкостный компонент был представлен мелкодисперсной взвесью или анэхогенным содержимым, контуры опухоли неровные, бугристые. Среди больных в группе 13С данный тип опухоли был выявлен в 23,8% наблюдений (21 пациентка), в группе контроля – в 22,5% (18 наблюдений) (Рисунок 13);

2) **кистозно-солидный тип** опухоли при РЯ характеризовался преобладанием кистозного или солидного компонента в ее структуре, с локусами усиленного пато-

логического кровотока в солидном компоненте опухоли, с неровными бугристыми контурами. Кистозный компонент был представлен мелкодисперсной взвесью или анэхогенным содержимым, а солидный компонент – с пристеночной локализацией и по контурами перегородок, в ряде случаев наблюдалось его разрастание по поверхности капсулы опухоли. В обеих исследуемых группах данный тип опухоли встречался наиболее часто: в группе ИС – в 61,6% наблюдений (54 пациентки), в группе контроля – в 66,3% наблюдений (53 пациентки) (Рисунок 14);

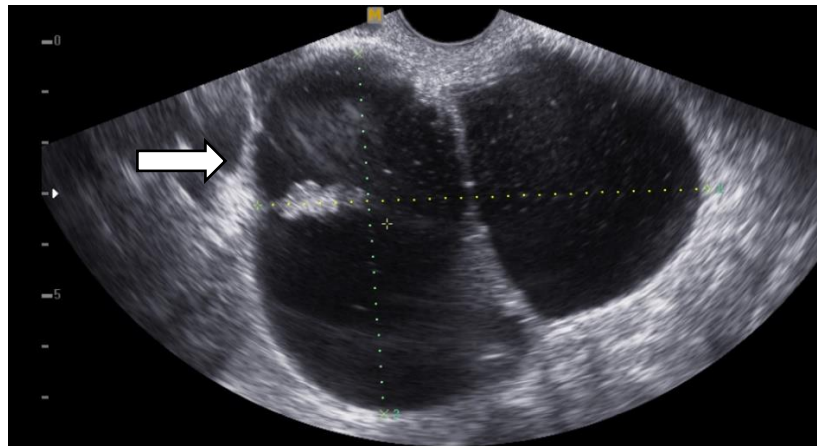


Рисунок 13 – Кистозный тип первичной опухоли серозного РЯ III стадии

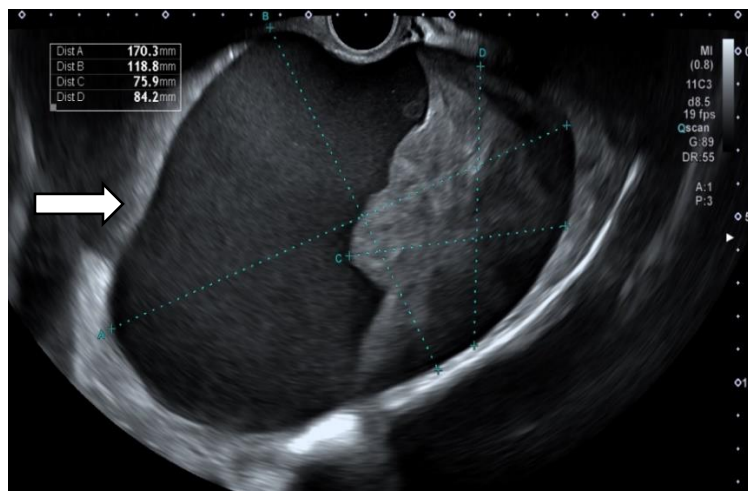


Рисунок 14 – Кистозно-солидный тип опухоли первичной опухоли серозного РЯ III стадии

3) **солидный тип** опухоли характеризовался преимущественно гипоэхогенной (солидной) зоной с неровными бугристыми контурами, с наличием множественных локусов высокорезистентного кровотока и, зачастую, выполняла всю структуру яичника, выходя за его пределы, на фоне выраженного асцита и канце-

роматоза брюшины Данный тип опухоли встречался реже остальных, в исследуемой группе пациенток, принимавших ИЗС – у 13 пациенток (14,8%) , в группе контроля – у 9 пациенток (11,3%) (Рисунок 15).

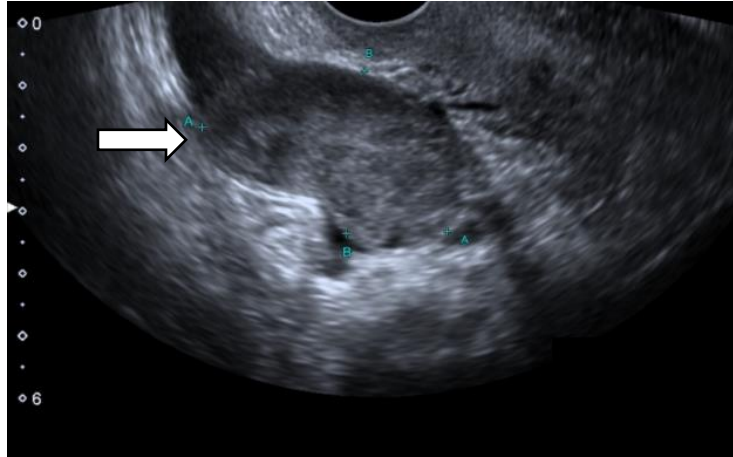


Рисунок 15 – Солидный тип первичной опухоли при серозном РЯ III стадии

Для оценки резектабельности опухоли путем расчета индекса PCI после эхографии 50% больным в каждой исследуемой группе с асцитной формой серозного РЯ III проводили МР-исследование – 44 пациенткам из группы ИЗС (50% наблюдений) и 40 пациенткам из группы контроля (50% наблюдений), другой половине исследуемых пациенток проводилось МСКТ брюшной полости и малого таза – 44 пациенткам (50% наблюдений) из группы ИЗС и 40 пациенткам (50% наблюдений) из группы контроля.

По данным МРТ органов малого таза средний размер опухолево-измененных яичников составил $80 \pm 40,5$ мм в группе ИЗС и варьировал от 50 мм до 290 мм, в группе контроля – $84 \pm 38,5$ мм и варьировал от 50 мм до 295 мм, у всех пациенток в брюшной полости и малом тазу имелась свободная жидкость в среднем объеме от 450 ± 50 мл в группе ИЗС в группе сравнения от 420 ± 40 мл, ее объем варьировал 150 мл до 6500 мл в обеих группах.

МР-характеристика большинства первичных опухолей серозного РЯ в обеих группах были представлены кистозно-солидной структурой с преобладанием того или иного компонента: в группе пациенток, принимавших ИЗС в 61,4% наблюдений (27 пациенток), в контрольной группе в 65% наблюдений (26 пациенток).

Интенсивность сигнала от жидкостного компонента была однородно повышенной на T2ВИ, пониженной на T1ВИ, т. е. наблюдалась неоднородная интенсивность сигнала в виде «мелкодисперсной взвеси». Солидные компоненты имели МР-признаки единого конгломерата опухолевых узлов с неровными бугристыми контурами или единичными разрастаниями с неровными нечеткими контурами. Также имелось распространения солидного компонента опухоли с тенденцией к инвазивному росту опухоли в соседние ткани и органы, без четких границ опухоли.

Средняя длительность исследования составила 40 мин. Все пациентки получали контраст с вязкой жидкостью, такая техника позволила выявить МР-признаки перитонеального канцероматоза и рассчитать индекс PCI на более ранних стадиях. Оценку наличия перитонеального канцероматоза проводили с учетом особенностей МР-семиотики:

- утолщение неровность контура брюшины/большого сальника, повышенное накопление контрастного препарата;
- при отсутствии четкой визуализации перитонеальных имплантационных метастазов наличие асцита в верхних отделах брюшной полости (особенно локализованного) расценивали, как МР-признак наличия перитонеального канцероматоза;
- классические МР-признаки перитонеальных имплантационных метастазов – наличие мягкотканых узлов, бляшек, разрастаний на поверхности париетальной и висцеральной брюшины/большого сальника – наиболее информативными при нативном исследовании являлись T2ВИ.

МСКТ органов малого таза и брюшной полости было проведено тем больным, включенным в исследование, которым МРТ не проводилось: в группе I3С их количество составило 44 пациентки (50%), в контрольной группе – 40 пациенток (50% наблюдений).

По данным МСКТ органов малого таза и брюшной полости средний размер опухолево-измененных яичников в группе I3С составил $82 \pm 37,3$ мм, а в группе контроля – 85 ± 30 мм. В обеих группах преобладала кистозно-солидная структура первичной опухоли серозного РЯ: в группе I3С – в 61,4% наблюдений (27 пациенток), в группе контроля в 60% наблюдений (24 пациентки).

Полученные данные в зависимости от типа структуры первичной опухоли при асцитной форме серозного РЯ сведены в Таблицу 11.

Таблица 11 – Частота встречаемости первичного типа опухоли при асцитной форме серозного РЯ до НХТ по данным лучевых методов исследования

<i>Лучевые методы исследования</i>	<i>Кистозный тип</i>	<i>Кистозно-солидный</i>	<i>Солидный</i>
По данным эхографии в группе ІЗС (n = 88)	23,8% (21 пациентка)	61,6% (54 пациентки)	14,8% (13 пациенток)
По данным эхографии в группе контроля (n = 80)	22,5% (18 пациенток)	66,3% (53 пациентки)	11,3% (9 пациенток)
По данным МРТ в группе ІЗС (n = 44)	22,7% (10 пациенток)	61,4% (27 пациенток)	15,9% (7 пациенток)
По данным МРТ в группе контроля (n = 40)	25% (10 пациенток)	65% (25 пациенток)	12,5% (5 пациенток)
По данным МСКТ в группе ІЗС (n = 44)	22,7% (10 пациенток)	61,4% (27 пациенток)	15,9% (7 пациенток)
По данным МСКТ в группе контроля (n = 40)	25% (10 пациенток)	60% (24 пациентки)	15% (6 пациенток)

Таблица 12 – Размеры образований и объем асцитической жидкости в зависимости от их локализации до и после НХТ в исследуемых группах по данным лучевых методов диагностики

<i>Данные лучевых методов диагностики</i>	<i>Первичная опухоль, мм</i>	<i>Перитонеальные импланты</i>	<i>Сальниковые импланты, мм</i>	<i>Асцит, мл</i>	<i>Средний PCI, балл</i>
По данным эхографии до НХТ в группе ІЗС	85±42,6	41±21	85±31	500±135	29,8±1
По данным эхографии до НХТ в группе контроля	82±38,5	43±25	81±27	510±140	30,3±1
По данным эхографии после НХТ в группе ІЗС	53±31,2	29±15	61±24	100±50	15±1
По данным эхографии после НХТ в группе контроля	61,5±36,3	31±15	64±25	175±55	16±1
По данным МРТ до НХТ в группе ІЗС	80±40,5	39±15	80±27	450±50	28,5±1,5
По данным МРТ до НХТ в группе контроля	84±38,5	37±20	76±25	420±40	29,2±2
По данным МРТ после НХТ в группе ІЗС	52±30,3	25±15	55±28	100±50	16±1,3
По данным МРТ после НХТ в группе контроля	60±29	26±17	60±31	170±50	17,2±2,1
По данным МСКТ до НХТ в группе ІЗС	82±37,3	38±18	83±24	475±110	28±2
По данным МСКТ до НХТ в группе контроля	85±30	40±21	79±23	495±75	29,3±1,3
По данным МСКТ после НХТ в группе ІЗС	50±27	27±28	57±27	145±115	16±1,4
По данным МСКТ после НХТ в группе контроля	64±21	28±24	59±31	150±55	17,5±2,1

После НХТ в обеих группах регистрировали уменьшение размеров всех опухолевых очагов, независимо от структуры опухоли и исчезновения асцита, уменьшения толщины брюшины.

В преобладающем во всех группах кистозно-солидном варианте опухоли, помимо размеров, отмечалось уменьшение ее солидного компонента (Рисунок 16).

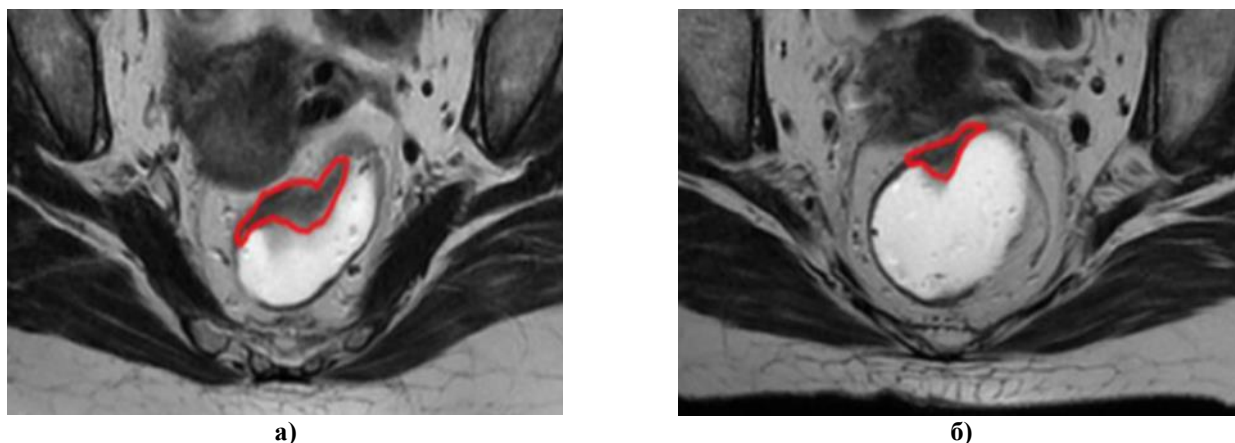


Рисунок 16 – МРТ органов малого таза у пациентки с серозным РЯ III стадии:
а) до начала НХТ, б) после 2 курсов НХТ.

В солидных типах первичных опухолей серозного РЯ после НХТ отмечалось появление анэхогенных зон или зон с мелкодисперсной взвесью, клинически характеризующих участки постхимиотерапевтического некроза опухоли (Рисунок 17). После НХТ в обеих группах отмечалось уменьшение толщины брюшины.

Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) до начала НХТ по результатам эхографии органов малого таза и брюшной полости колебался в обеих группах от 18 до 32 баллов, среднее значение не имело достоверных отличий и составило $29,8 \pm 1$ балл в группе 13С и $30,3 \pm 1$ балл в группе контроля.

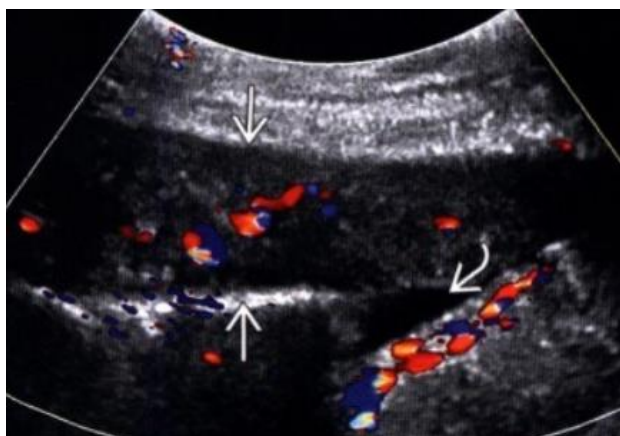


Рисунок 17 – Уменьшение измененной вследствие канцероматоза брюшины после НХТ по данным эхографии

После завершения НХТ в группе I3C среднее значение РСІ по результатам эхографии снизился и был равен 17 ± 1 балл, в контрольной группе среднее РСІ = 18 ± 1 баллов (см. Таблицу 13).

Таблица 13 – Оценка информативности методов лучевой диагностики у больных асцитной формой серозного РЯ III стадии после НХТ

Объект исследования	Эхография				МСКТ				МРТ			
	Ч ¹	С ²	ППЗ ³	ОПЗ ⁴	Ч ¹	С ²	ППЗ ³	ОПЗ ⁴	Ч ¹	С ²	ППЗ ³	ОПЗ ⁴
Серозная оболочка тонкой кишки	60,3	65	32,3	35,4	75,1	75,6	67,3	41,2	77,2	72	82,3	65,6
Брыжейка тонкой кишки	61,1	68,4	68,3	51,3	71,3	85,4	82,3	49	78,1	72,1	79	70
Серозная оболочка толстой кишки	66,8	69,2	58,2	59,1	71,1	80,2	71	61,2	84,2	72,2	53,4	82,1
Брыжейка толстой кишки	60,2	74,5	57,1	58,2	76,5	82,1	69	55,4	82,1	71,8	74,3	80,1
Сальник	65,6	60,4	50,3	51,7	85,5	82,1	73,2	70,1	76,3	74,2	81,7	64,8
Брюшина мочевого пузыря	62,1	58,7	87,1	63,6	88,1	76,2	91,3	69,4	89,4	82	93,1	72
Капсула печени	55,2	59,1	55,2	67,4	64,3	82	71,4	68,1	70,3	64,2	61,2	73,1
Лимфоузлы малого таза	65,4	59,8	46,2	64,2	71,1	66,4	56	79,2	89,1	69,1	52,4	93,1
Параартальные ЛУ	60,8	59,4	47,2	71,6	74,6	87,2	50,5	84,3	79,9	71,1	57,3	89,8

Примечание. Ч¹ – чувствительность метода; С² – специфичность метода; ППЗ³ – положительное прогнозируемое значение (точность); ОПЗ⁴ – отрицательное прогнозируемое значение

По данным МРТ РСІ до начала НХТ составил $28,5 \pm 1,5$ балла в группе I3C и $29,2 \pm 2,0$ балла в группе контроля.

После НХТ в обеих группах по данным МРТ мы регистрировали уменьшение РСІ в группе I3C до $16,2 \pm 1,3$ балла и в группе контроля до $17 \pm 2,1$ балла.

По данным МСКТ РСІ до начала НХТ в группе I3C составил 28 ± 2 балла, после НХТ $16 \pm 1,4$ балла, в группе контроля до начала НХТ $29,3 \pm 1,3$ балла, после НХТ $17 \pm 2,1$ балла.

Основываясь на данных, полученных выше обозначенными методами лучевой диагностики, после НХТ у больных РЯ «частичный ответ» – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30% – регистрировали преимущественно среди пациенток дополнительно принимавших препарат I3C в

30,7% (27 пациенток) наблюдений, соответственно; в группе контроля данный показатель не превышал 10% (8 пациенток) ($P = 0,11$)

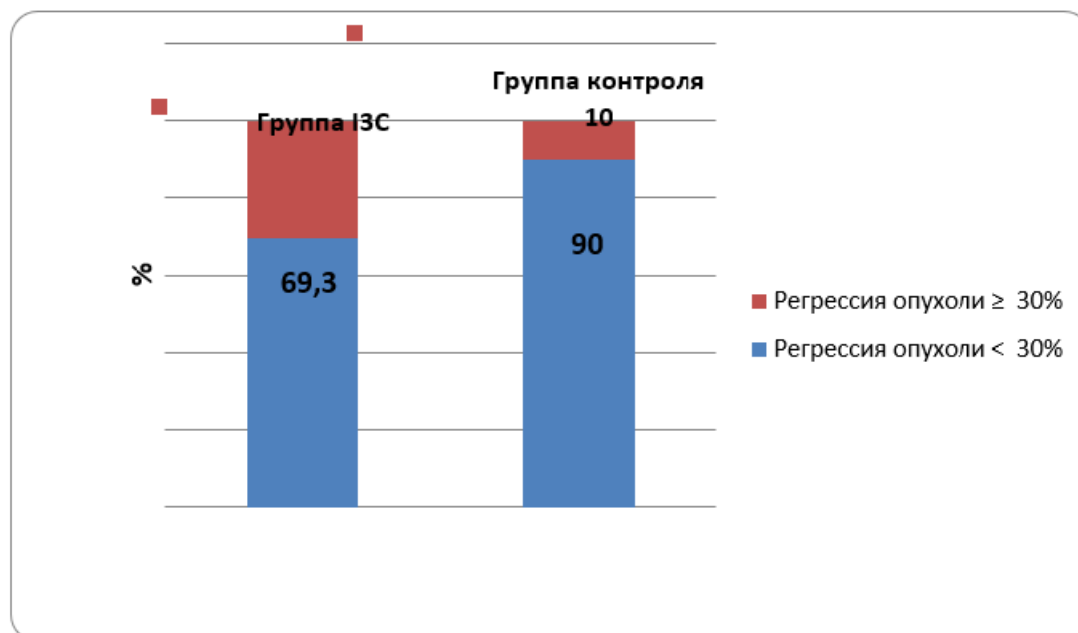


Рисунок 18 – Оценка эффективности проведенной НХТ в исследуемых группах по шкале RECIST (1.1)

«Стабилизацию заболевания», согласно шкале RECIST (версия 1.1) – это уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага менее 30%, фиксировали во всех группах: в группе I3C – в 69,3% наблюдений (61 пациентка), в контрольной группе – в 90% наблюдений (72 пациентки) ($P = 0,09$). (Рисунок 18).

Клиническим проявлением эффективности НХТ стало исчезновение асцита, уменьшение опухолевых очагов в размерах, их меньшая диссеминация, что позволило следующим этапом выполнить операцию в наиболее полном объеме и снизить риск послеоперационных осложнений.

3.1.2. Оценка эффективности хирургического этапа комбинированной терапии первичного рака яичников

После интерпретации данных лучевой диагностики, морфологической верификации диагноза путем цитологического исследования асцитической жидкости (полученной после пункции через задний свод влагалища или лапароцентеза) или патолого-анатомического исследования биопсийного материала (полученного при диагностической лапароскопии) была произведена оценка чувствительности

и специфичности эхографии, МРТ, МСКТ при обнаружении опухолевых метастазов в различные области и расчета индекса РСІ при сравнительном анализе полученных данных после НХТ с интраоперационными данными на этапе интервальной циторедуктивной операции. Стоит отметить, что точное определение индекса РСІ на дооперационном этапе у больных с асцитной формой серозного РЯ III стадии позволяет снизить число неоправданных хирургических вмешательств, таких как пробные лапаротомии. Данные сведены в Таблицу 13.

Согласно полученным результатам, МРТ обладает большей чувствительностью (77,2%), чем МСКТ (75,1%) и эхография (60,3%) в диагностике имплантационных метастазов по серозной оболочке тонкой кишки, по брыжейке тонкой кишки (МРТ – 78,1%, МСКТ – 71,3%, эхографии – 61,1%), по капсуле печени (МРТ – 70,3%, МСКТ – 64,3%, эхографии – 55,2%), однако специфичность МРТ метода ниже (74%), чем при МСКТ (75,6%) и при эхографии (65%) – в диагностике имплантационных метастазов по серозной оболочке тонкой кишки, по брыжейке тонкой кишки (МРТ – 72,1%, при МСКТ – 85,4%, при эхографии – 68,4%), по капсуле печени (МРТ – 64,2%, МСКТ – 82%, эхография – 59,1%).

На операционном этапе был проведен расчет РСІ, данные представлены в Таблице 14. В группе ІЗС интраоперационный РСІ составил 17 ± 1 балл, в группе контроля – 18 ± 1 балл.

Таблица 14 – Значение РСІ, определенное по результатам лучевых методов диагностики после НХТ и интраоперационно, у пациенток с асцитной формой серозного РЯ III ст. в исследуемых группах

Исследуемые группы (число пациенток)	Объем исследования			
	МРТ	КТ	Эхография	Интраоперационно
Группа ІЗС (n = 88)	$16 \pm 1,3$ балла (n = 44)	$16 \pm 1,4$ балла (n = 44)	$15,3 \pm 1$ балла (n = 88)	17 ± 1 балла (n = 88)
Группа контроля (n = 80)	$17 \pm 2,1$ балла (n = 40)	$17 \pm 2,1$ балла (n = 40)	16 ± 1 балла (n = 80)	18 ± 1 балла (n = 80)

Наиболее высокая корреляция с интраоперационной оценкой РСІ была получена при МРТ, в меньшей степени при МСКТ и эхографии: МРТ $r = 0,76$ (высокая корреляция, $p < 0,001$), для МСКТ $r = 0,54$ (значимая корреляция $p < 0,001$), для эхографии $r = 0,49$. На основании этих данных были составлены ROC-кривые

для МРТ, МСКТ, эхографии для оценки способности методов определять возможность проведения оптимальной циторедукции. Для этих методик были подсчитаны площади под кривой (AUC). Согласно полученным результатам для МРТ ее значение составило 0,962, а для МСКТ 0,809, для эхографии 0,702. Данные приведены на Рисунке 19.

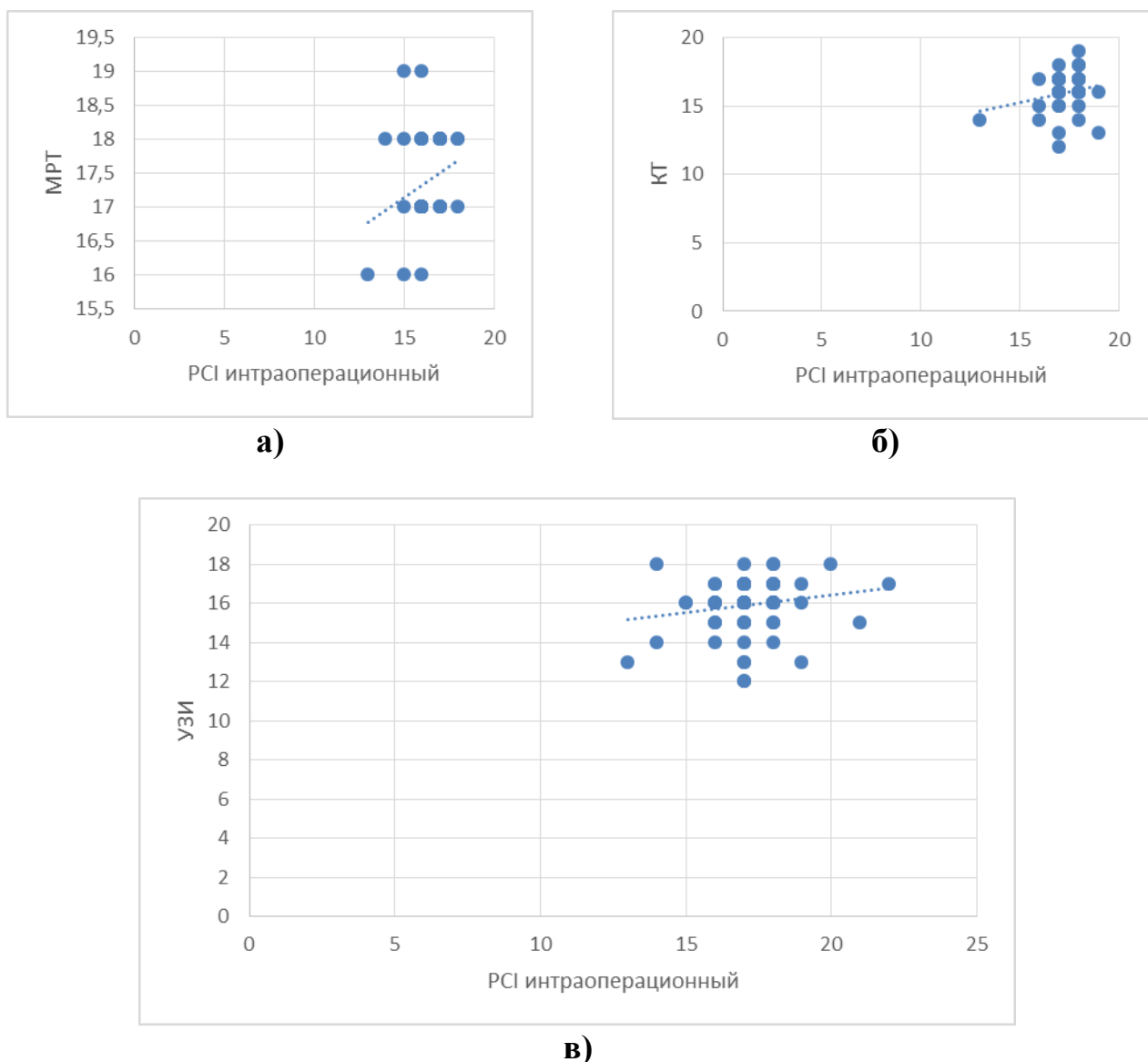


Рисунок 19 – Корреляция между информативностью в определении PCI методами лучевой диагностики (МРТ, МСКТ, эхографии) и интраоперационного PCI. По данным **а)** МРТ, **б)** МСКТ, **в)** эхографии

Анализ полученных результатов показал, что точность в оценке резектабельности опухоли на основе расчета PCI составил 91% для МРТ, для МСКТ 89,9% и эхографии 78% (Рисунок 20).

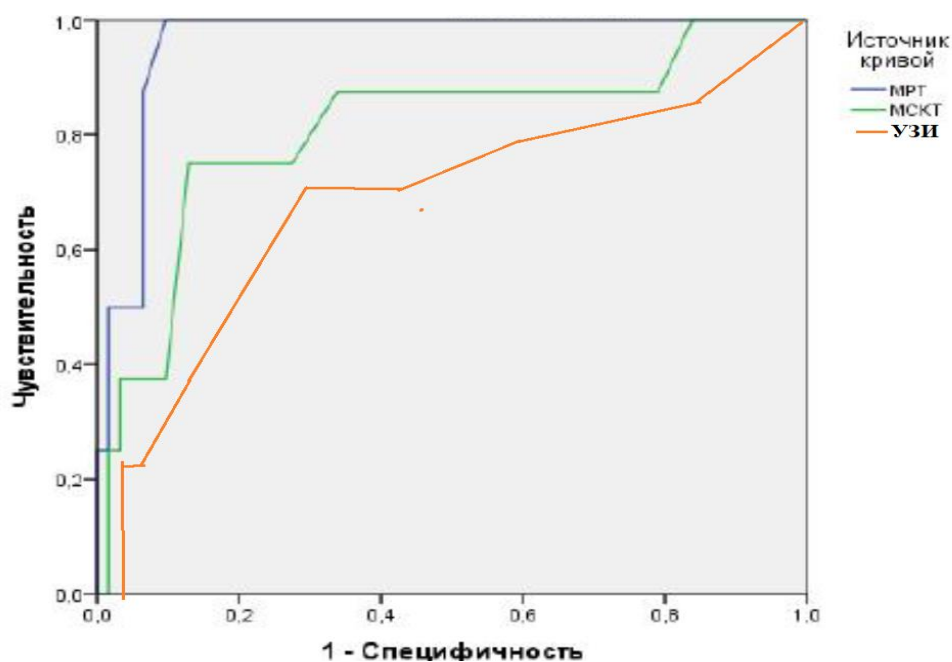


Рисунок 20 – Чувствительность и специфичность МРТ, МСК, эхографии органов малого таза в расчете РСІ

Логичным следствием проведенной НХТ в исследуемых группах І3Сі в группе контроля, стала техническая возможность выполнения циторедуктивной операции в наиболее оптимальном стандартном объеме. Под этим определением отечественные и международные протоколы подразумевают экстирпацию матки с придатками, резекцию большого сальника и всевозможных видимых проявлений злокачественного опухолевого процесса.

Учитывая значимую прогностическую роль размера остаточной опухоли, зачастую определяющую безрецидивную и общую продолжительность жизни, нами был проведен анализ объема выполненной операции в исследуемых группах больных.

Среди больных, принимавших препараты І3С, полную макроскопическую резекцию (размеры остаточной опухоли не визуализируются) удалось выполнить у 70 пациенток (в 79,5% случаев), в контрольной группе у 56,3% – 45 пациенткам ($P = 0,078$).

Число больных с размером остаточной опухоли более 1 см оказалось наибольшим – в группе контроля – 11,3% (6 человек), и таких пациенток не было в группе, принимавших дополнительно препарат І3С ($P = 0,062$). (Таблица 15)

Таблица 15 – Распределение больных РЯ в группах в зависимости от объема выполненной циторедуктивной операции (критерии GOG) и среднее значение

<i>Объем циторедуктивной операции</i>	<i>Группа ИЗС (абс. число (в %))</i>	<i>Группа контроля (абс. число (в %))</i>
Полный	70 (79,5%)	45 (56,3%)
Оптимальный	18 (20,5%)	29(36,3%)
Субоптимальный		6 (11,3%)

Лучшие результаты лечения после хирургического этапа отождествлялись с проведением НХТ в сочетании с заблаговременным приемом препаратов ИЗС, что в полной мере укладывалось в рамки представленной концепции патогенеза РЯ.

Завершающим этапом первичной комбинированной терапии РЯ стало проведение АХТ по схемам 1-й линии, таксан- и платиносодержащими препаратами (ТР, ТС).

Число курсов зависело от индивидуальных клинико-лабораторных характеристик больных (размера остаточной опухоли, уровня онкомаркера СА-125, общего состояния и лабораторно-диагностических тестов); медиана числа курсов АХТ в исследуемых группах больных, принимавших ИЗС, и в группе контроля составила 6 курсов.

Оценка эффективности терапии проводилась по критериям шкалы RECIST (версия 1.1) через 21 день после окончания последнего курса АХТ.

Высокая результативность проведенной терапии отмечалась во всех исследуемых группах, тем не менее в группе больных, принимавших дополнительно к комбинированной терапии лекарственный препарат ИЗС, регрессия всех опухолевых очагов наблюдалась в 92,0% случаев (81 пациентка), в то время как в контрольной группе этот показатель составил 73,8% (59 пациенток) ($P = 0,052$) (Рисунок 21).

Кроме того, у 10% – 8 пациенток – отмечалось прогрессирование на фоне проводимой платиносодержащей АХТ, все они входили в группу контроля, в группе с ИЗС платинорефрактерность не развивалась ($P < 0,05$).

После завершения комбинированной терапии у больных с впервые выявленным серозным РЯ, помимо оценки ответа опухоли по шкале RECIST, немаловажное значение имело определение достигнутого уровня онкомаркера СА-125.

Его показатель в большей мере служил прогностическим фактором, точкой отсчета для последующей регистрации отрицательной динамики течения заболевания.

Стоит отметить, что РЯ является, чуть ли не единственным новообразованием, при котором ориентация на уровень опухолевого маркера является методом диагностики его прогрессирования.

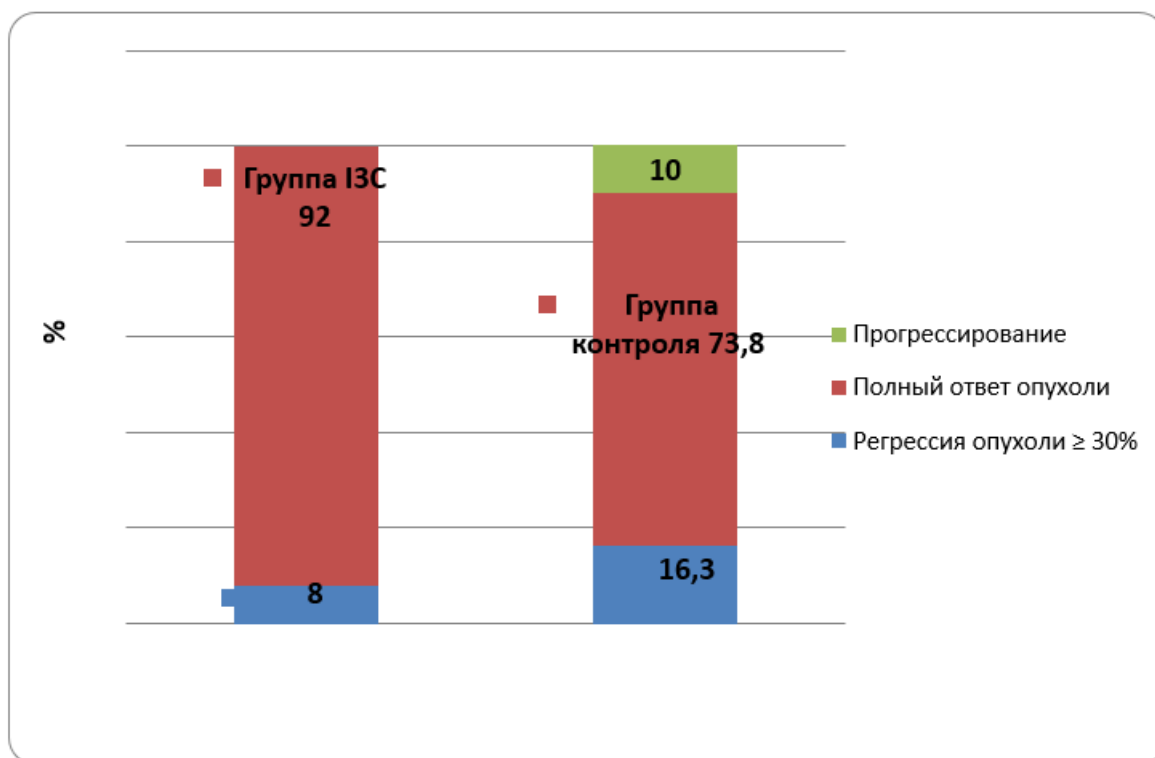


Рисунок 21 – Распределение больных РЯ в группах, в зависимости от ответа опухоли после завершения комбинированного лечения (по окончанию АХТ) по шкале RECIST (версия 1.1)

Превышение достигнутого значения СА-125 без каких-либо выявленных клинических проявлений получило название «маркерный рецидив» и, по рекомендации большинства международных научно-исследовательских онкологических центров, не является причиной для возобновления ПХТ, а скорее служит для оценки длительности бесплатинового интервала и увеличения бдительности наблюдения за дальнейшим ведением пациентки.

Средний уровень онкомаркера СА-125 во всех исследуемых группах после завершения комбинированной терапии был ниже общепринятого порогового значения – 35 Ед/мл: в группе I3C – 12,8 Ед/мл [$\pm 15,2$, 8–35], в группе контроля – 32,4 Ед/мл [$\pm 14,1$, 20–65]. Полученные данные отражены на Рисунке 22.

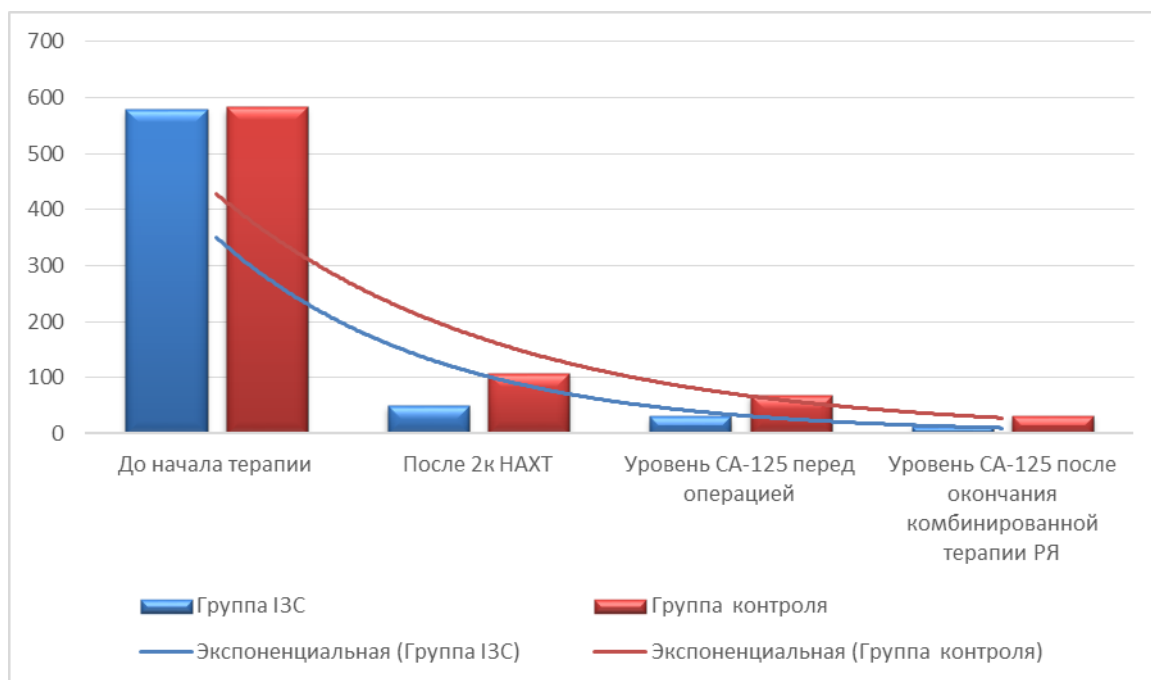


Рисунок 22 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у больных РЯ в исследуемых группах

Резюмируя опыт лечения РЯ в исследуемых группах, отметим, что применение препарата IЗС заблаговременно до начала НХТ способствует повышению ее эффективности, потенцируя мощный противовоспалительный эффект, выражающийся, помимо прочего, в исчезновении выпотной жидкости в брюшной и/или плевральной полостях, в нормализации уровня онкомаркера СА-125, организуя диссеминированный процесс и тем самым обеспечивая возможность к выполнению операции в условно-радикальном/полном объеме.

Поскольку летальность непосредственно по окончании стандартной комбинированной терапии при РЯ не превышает 0,5–1,0%, т. е. печальные исходы в определенной мере случайны, отдаленные результаты являются главным критерием для суждения об ее эффективности.

Метастатический рост распространенных от первичного процесса опухолевых клеток остается главной причиной смерти при злокачественных новообразованиях. В настоящее время правильнее говорить о длительной ремиссии, определенной в момент обследования, так как возможность проявления отдаленных метастазов практически остается вероятной в течение всей последующей жизни больной.

После завершения комбинированной терапии состояние больных РЯ во всех исследуемых группах регулярно мониторировалось: на протяжении 1-го года наблюдения ежемесячно выполнялось исследование онкомаркера СА-125 и ультрасонография органов малого таза, каждые 3–4 месяца в зависимости от случайного распределения больных по группам и с учетом клинической ситуации выполнялось ПЭТ-КТ, МРТ, МСКТ исследования, в период со 2-го по 3-й годы наблюдения все указанные обследования осуществлялись не реже одного раза в 3–4 месяца, далее – в 4-й и 5-й годы с периодичностью один раз в 4–6 месяцев.

При необходимости уточнения результатов ультразвукового исследования и выявления отрицательной динамики по данным ПЭТ-КТ, дополнительно выполнялись другие стандартные методы обследования, предусмотренные протоколом (МРТ, КТ и прочие).

3.2. Оценка отдаленных результатов лечения больных асцитной формой серозного РЯ III стадии

Раннее выявление рецидивов РЯ имеет важное значение ввиду представляющей возможности своевременного начала противоопухолевого лечения, как лекарственного, так и повторной хирургической операции. Именно с данной целью проводится тщательное диспансерное наблюдение за больными РЯ, которые завершили комбинированную терапию.

Для диагностики прогрессирования РЯ в настоящее время, помимо измерения уровня онкомаркера СА-125 в сыворотке крови, широко применяют всевозможные методы лучевой диагностики и их сочетание – УЗИ, рентгенографию, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ. Некоторые из них имеют ряд ограничений к применению, по поводу других – специалисты продолжают дискутировать относительно уровня их чувствительности и специфичности в отношении рецидивов РЯ.

Для реализации поставленной цели нашего исследования, путем последовательного решения обозначенных задач в качестве основных методов, способных обеспечить возможность ранней диагностики рецидивов РЯ, были приняты следующие: оценка динамики онкомаркера СА-125, сонография, МРТ, МСКТ и ПЭТ-

КТ. Такая тактика мониторинга за состоянием пациенток, включенных в исследование, позволила оценить ситуацию комплексно, акцентируя внимание не только на отдельных анатомических областях, но и всего организма в целом, используя функциональную особенность ПЭТ-КТ, фиксировать опухолевый метаболизм на этапе раннего рецидивирования неопролиферативных процессов.

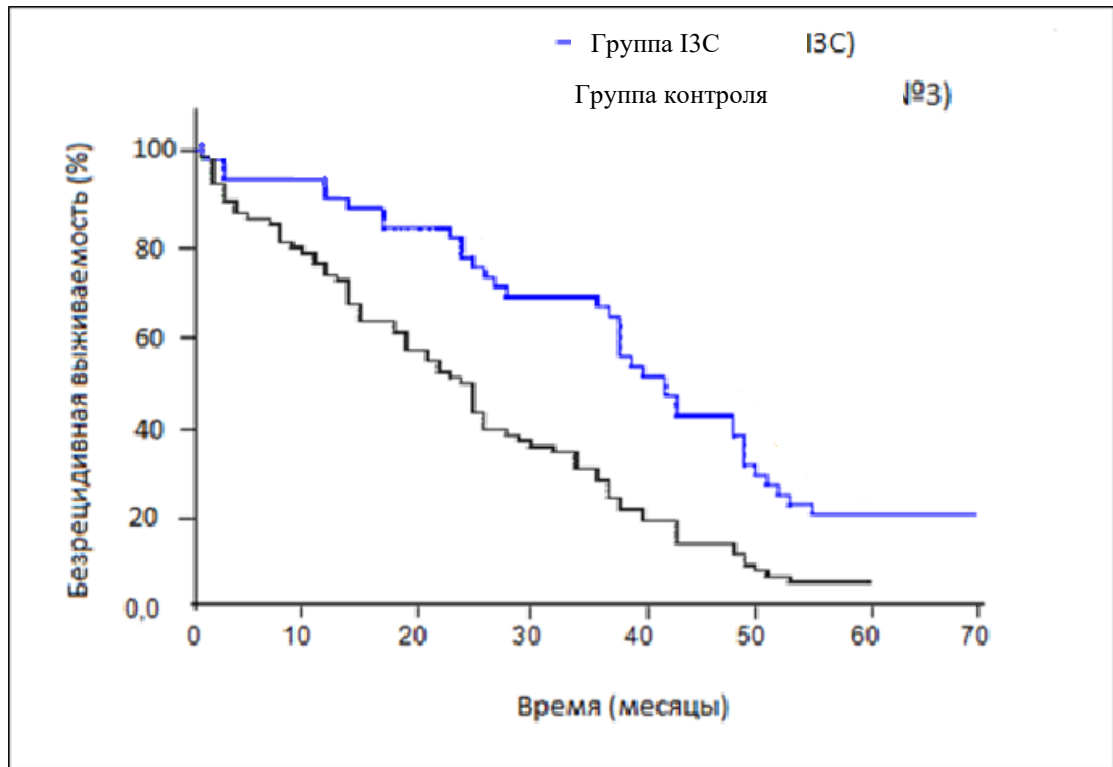
Следуя указанному принципу наблюдения, в течение 60 месяцев (5 лет) из 168 больных РЯ, включенных в исследование, отрицательная динамика, расцененная как рецидив, была выявлена у 149 (88,7%) женщин: в группе, принимавших ИЗС, у 71 из 88 пациенток (80,7%), в группе контроля – у 78 из 80 пациенток (97,5%). Среди больных, принимавших препарат ИЗС, безрецидивный период был более продолжительным: в группе ИЗС медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 39,5 месяцев (95%-й ДИ 33,5–51,0 месяцев), а в группе контроля – 22,0 месяца (95%-й ДИ 15,0–26,0 месяцев) (Рисунок 23).

С учетом полученных данных о продолжительности БРВ, нам удалось проанализировать не только роль молекулярно-биологических опухоль-ассоциированных маркеров в сыворотке крови (СА-125) при ранней диагностике рецидивов, но и изучить прогностическую ценность ЦК в асцитической жидкости в этом аспекте.

В настоящее время не выявлено ни одного молекулярно-биологического маркера, который с высокой достоверностью на ранних этапах канцерогенеза способен верифицировать как первичный РЯ, так и его формирующийся рецидив. Наиболее широко применяемым с этой целью, особенно при серозном морфотипе РЯ, является онкомаркер СА-125, но он тоже не обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

3.2.1. Роль молекулярно-биологических опухоль-ассоциированных маркеров в сыворотке крови и в асците при ранней диагностике рецидивов рака яичников

В нашем исследовании чувствительность и специфичность при маркерной диагностике рецидива (с использованием онкомаркера СА-125) составила – 78,2% и 85%, соответственно.

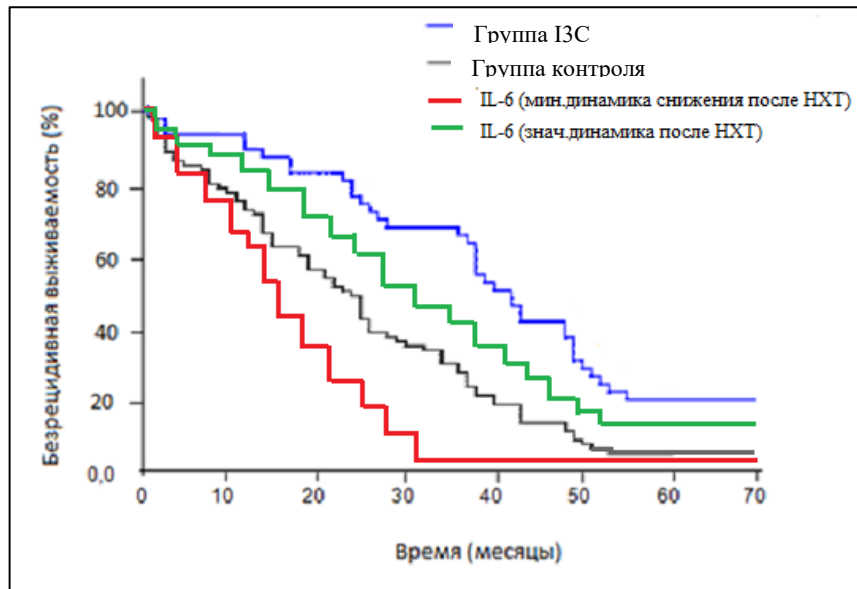


Группа	Начало наблюдения	Период наблюдения				
		0–11 мес.	12–23 мес.	24–35 мес.	36–47 мес.	48–60 мес.
Группа ICS	88 (100)	78 (88,6)	65 (73,9)	52 (59,1)	44 (50)	17 (19,3)
Группа контроля	80(100)	61 (76,3)	41 (51,3)	22 (27,5)	9 (11,3)	2 (2,5)

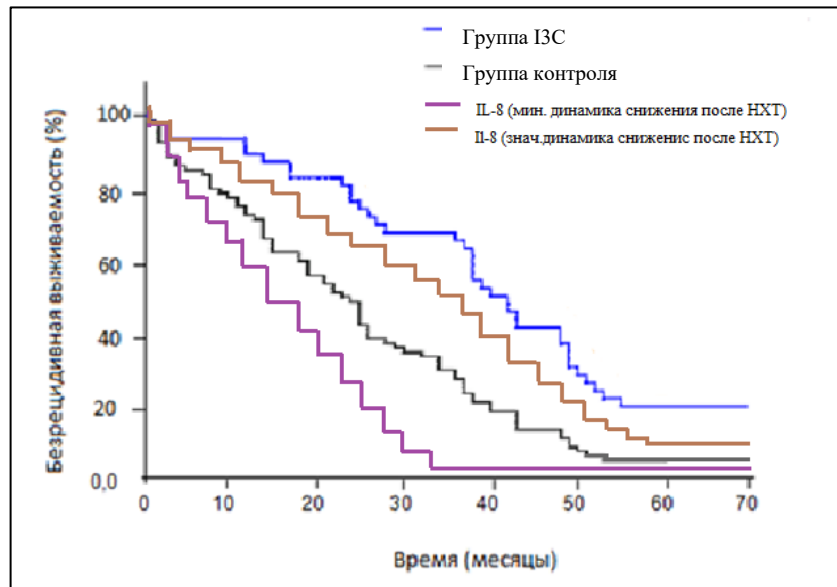
Рисунок 23 – Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах (абс. (%))

Тем не менее, в современной практике имеется термин «маркерный рецидив», обозначающий превышение достигнутого пациенткой уровня СА-125 после окончания комбинированного лечения в двух измерениях с интервалом 2–3 недели без клинических признаков рецидива. Если после завершения комбинированного лечения первичного РЯ СА-125 не достиг порогового значения – 35 Ед/мл, данная ситуация расценивается, как неблагоприятный прогностический фактор в отношении продолжительности жизни больных РЯ.

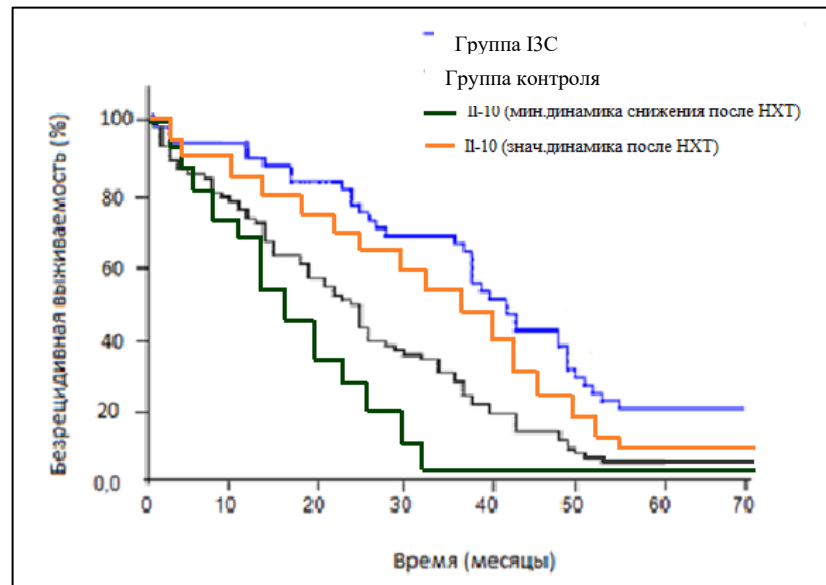
Аналогичную ситуацию (более короткий интервал БРВ), с учетом результатов нашего исследования, демонстрировали и сохраняющиеся высокие уровни экспрессии ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, MCP, G-CSF, TNF-а – но, в отличие от СА-125, они были более информативны уже после завершения НХТ (в асците, полученном интраоперационно). Подробные данные представлены на Рисунке 24.



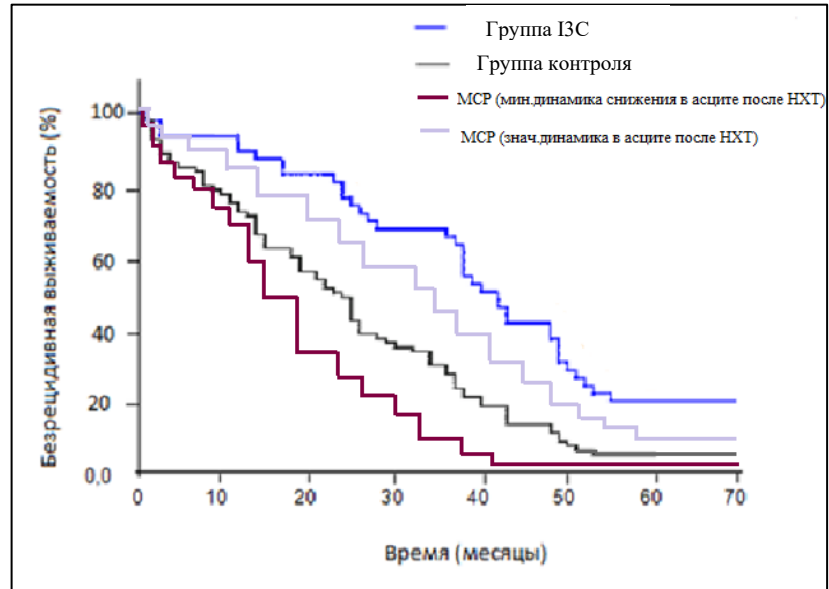
а)



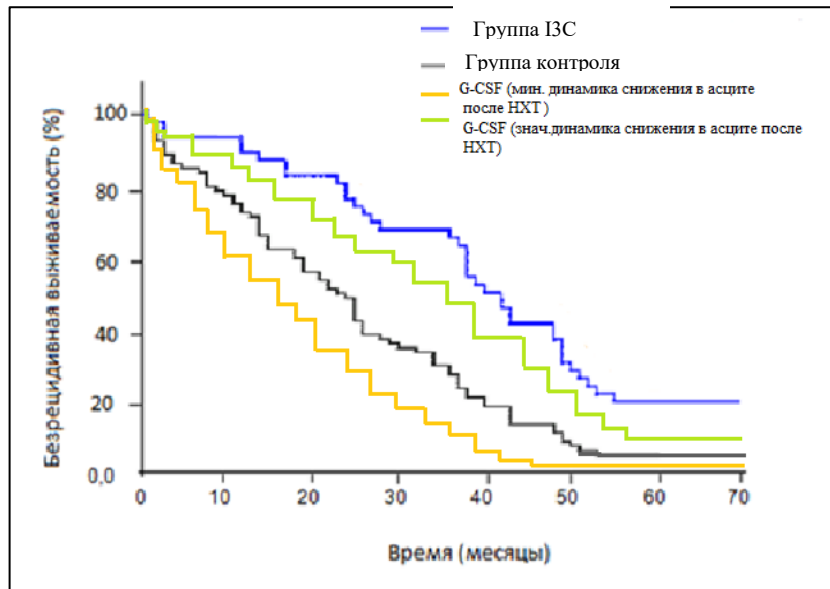
б)



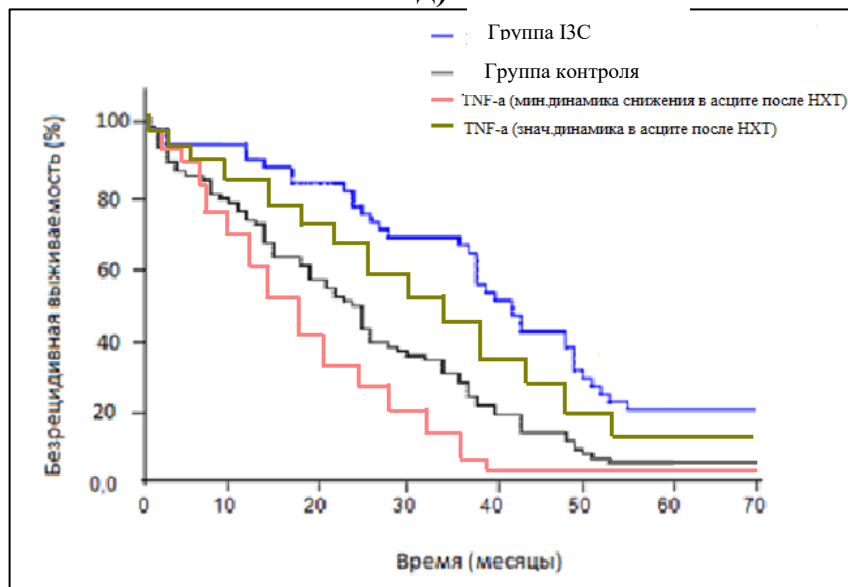
в)



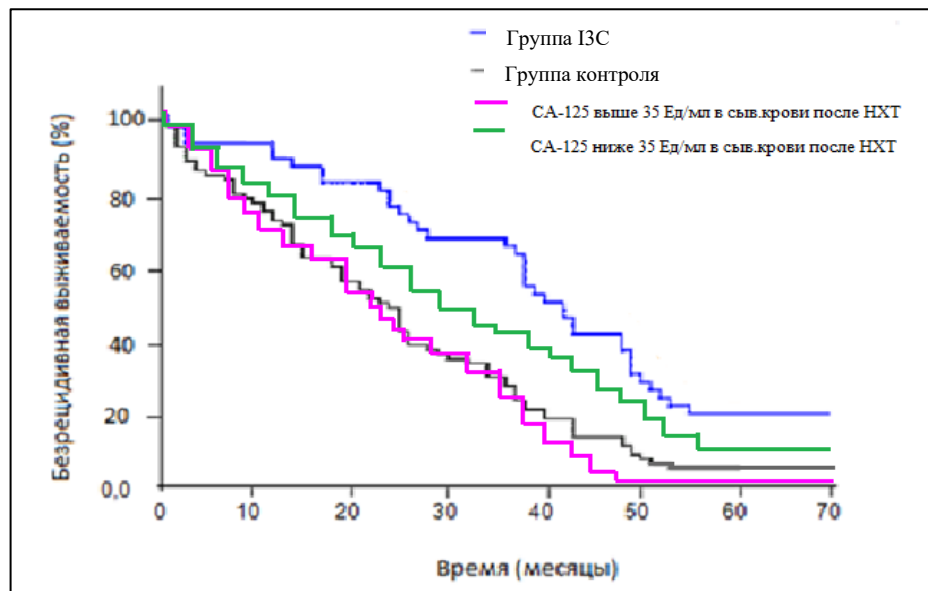
Г)



Д)



Е)



ж)

Рисунок 24 – Безрецидивная продолжительность жизни у больных асцитной формой серозного РЯ III стадии в зависимости от динамики снижения после НХТ: а) IL-6, б) IL-8, в) IL-10; БРВ у больных асцитной формой серозного РЯ III стадии в зависимости от динамики снижения ЦК-МСР после НХТ: г) ЦК МСР, д) ЦК G-CSF, е) ЦК TNF-а, ж) СА-125 в сыворотке крови

3.2.2. Роль лучевых методов исследования (эхография, ПЭТ-КТ, МРТ, МСКТ) в ранней диагностике рецидивов асцитной формы серозного рака яичников III стадии

Для успешного лечения пациенток с рецидивами асцитной формы серозного РЯ необходимыми условиями являются: раннее выявление как очагов прикультевой зоны, так и выявление отдаленных очагов, учитывая особенности метастазирования первичной опухоли.

В настоящее время *сонография* является одним из самых широко используемых методов лучевой диагностики, безопасным и многократно производимым, что имеет важное значения для наблюдением за больными в короткие промежутки времени. Современный уровень техники позволяет объективно визуализировать рецидивную опухоль, ее структуру, конфигурацию, особенности кровотока и другие параметры.

При ранних рецидивах РЯ диагностическая ценность сонографии заключается, в первую очередь, в установлении начальных рецидивных проявлений в зоне малого таза.

По результатам, полученных нами данных размеры рецидивной опухоли серозного РЯ варьировала в диапазоне 5,0–125,0 мм ($36,3 \pm 21,7$ мм) в обеих группах, объем – от 0,5 см³ до 827,2 см³ ($247,5 \pm 195,3$ см³).

По УЗ-структуре локальные рецидивы РЯ в прикультевой зоне (в режиме В-сканирования) были разделены на три типа:

1) **солидный тип строения рецидивной опухоли**, встречался наиболее часто в обеих группах – в группе ИЗС у 51 пациентки с рецидивами РЯ (в 71,8% наблюдений), в контрольной группе у 52 пациенток, включенных в исследование (в 67% наблюдений). Рецидивная опухоль локализовалась в прикультевой области имела неровные, четкие контуры, по структуре варьировала от гипоэхогенной до изоэхогенной и изо-гипоэхогенной (Рисунки 25–27);

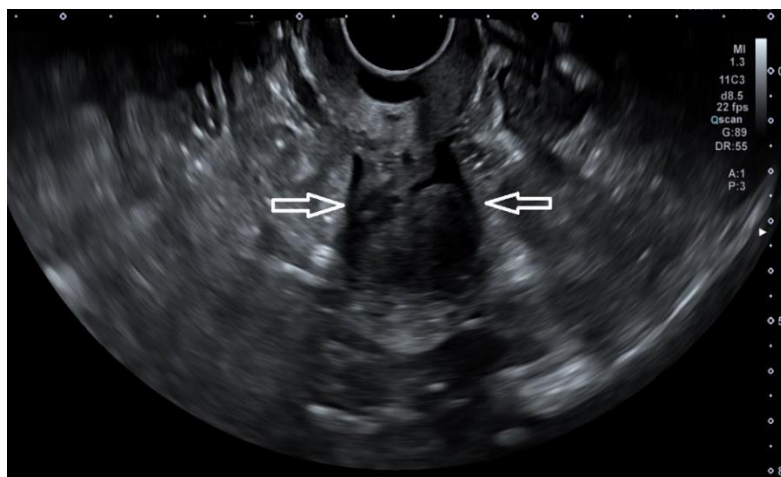


Рисунок 25 – Эхограмма солидной рецидивной опухоли серозного РЯ (В-режим)

2) **кистозный тип строения рецидивной опухоли РЯ** характеризовался преобладанием в его структуре кистозного компонента. В группе ИЗС такой тип рецидива наблюдался у 12,7% больных (9 человек), в группе контроля – в 15,4% наблюдений (12 пациенток). Рецидивная опухоль РЯ представляла собой образование с неровными контурами, округлой неправильной формы. В структуре опухоли преобладал анэхогенный компонент, зачастую с анэхогенной взвесью и наличием перегородок (Рисунок 26);

3) **кистозно-солидный тип рецидивной опухоли РЯ** характеризовался наличием преимущественно кистозно-солидного компонента – у 11 пациенток из группы ИЗС – 15,5% и в группе контроля у 15 пациенток – 19,2%, с четкими не-

ровными контурами, с преобладанием или солидного, или кистозного компонента (Рисунок 27).

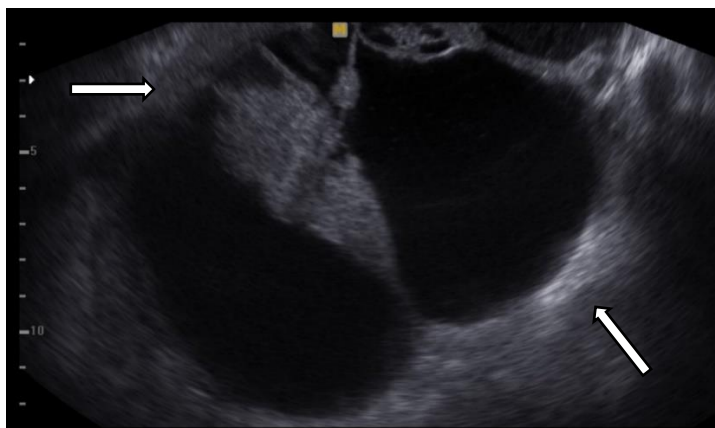


Рисунок 26 – Эхограмма в В-режиме рецидивной опухоли РЯ кистозной структуры

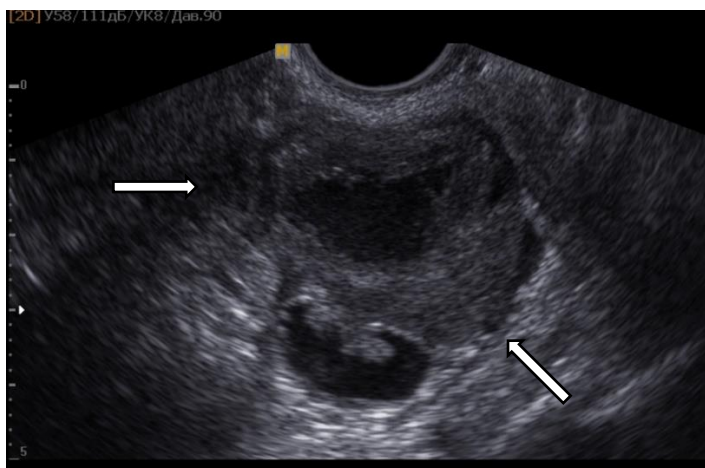


Рисунок 27 – Эхограмма в В-режиме кистозно-солидной рецидивной опухоли РЯ

Таким образом, базисом для обнаружения рецидива РЯ при использовании эхографии является любое изменение в малом тазу – появление свободной жидкости и/или объемного образования в ходе динамического мониторинга за больными после завершения комбинированной терапии.

При оценке васкуляризации локальных рецидивов серозного РЯ в малом тазу в режиме ЦДК и ЭДК интенсивность кровотока варьировала, а также регистрировалась не во всех наблюдениях.

Большая часть рецидивных опухолей РЯ:

а) не имели кровотока – в группе ІЗС – у 43 пациенток – в 60,6% наблюдений и в группе контроля – у 41 пациентки – в 61,6% наблюдений;

б) имели скудный кровоток – в группе ІЗС – у 11 пациенток – в 15,5% наблюдений, в группе контроля – у 11 пациенток – в 25,6% наблюдений;

в) гиперваскуляризация рецидивного опухолевого очага была выявлена у 17 пациенток в группе ІЗС – в 23,9% наблюдений, в группе контроля – у 26 пациенток – в 33,3% наблюдений (Рисунки 28, 29).

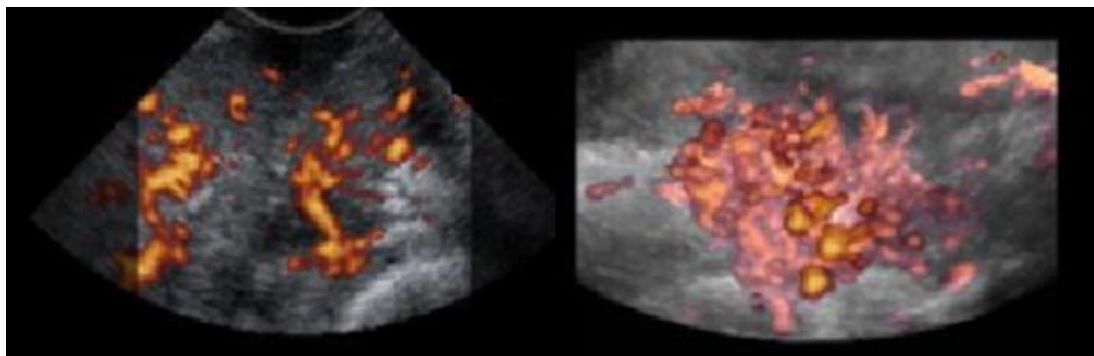


Рисунок 28 – Эхограмма локального рецидива серозного РЯ в области культи влагалища с усиленным кровотоком

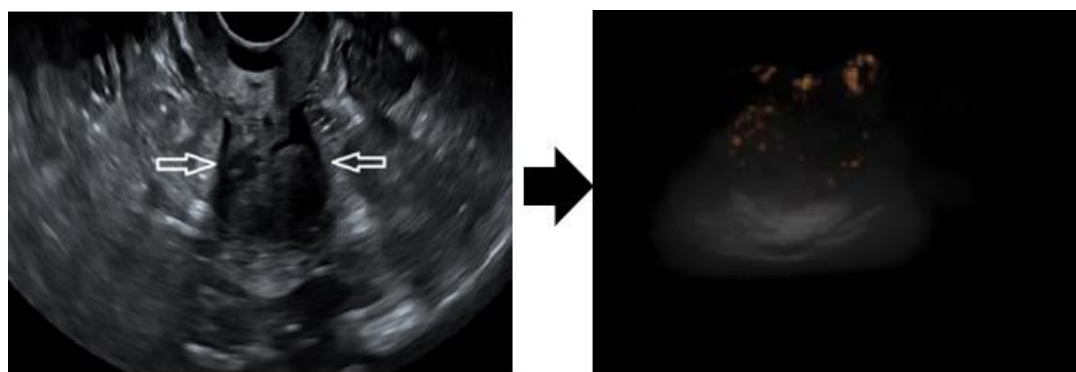


Рисунок 29 – Эхограмма локального рецидива серозного РЯ со скудным кровотоком

Следующим этапом, проводилось изучение характера васкуляризации в зависимости от типа рецидивных опухолей РЯ. Аваскулярные варианты и варианты с умеренным кровотоком наблюдались при солидных и кистозных типах рецидивных опухолей РЯ, что указывает, вероятно, на меньшую эффективность ХТ, чем у пациенток с умеренным и выраженным кровотоком рецидивных опухолей РЯ, преимуществом для таких типов рецидивов РЯ будет хирургическое лечение.

Таким образом, являясь классическим методом мониторинга после завершения комбинированной терапии РЯ сонография дает возможность обнаружить

ранние признаки рецидива в малом тазу и определить наиболее эффективную тактику дальнейшей ведения: или ХТ, или хирургическое лечение.

Несмотря на эффективность эхографии при верификации рецидивных опухолей в прикультевой области и малом тазу, РЯ имеет достаточно широкий спектр зон проявления рецидивной болезни, не ограниченный только указанными локализациями.

Данный факт требует применения лучевых методов диагностики, которые могли бы одномоментно давать информацию о всех анатомических зонах – современная ПЭТ-КТ позволяет это сделать.

Изучая информативность метода при выявлении опухолевых очагов в разных анатомических зонах, у пациенток с подозрением на отдаленные рецидивы серозного РЯ, мы убедились в возможностях ПЭТ-КТ достаточно эффективно решать эту задачу: чувствительность метода зависит от метаболической активности опухоли, что позволяет выявлять опухолевые очаги размерами от 0,7 мм и вовремя скорректировать план лечения пациента, кроме того, метод можно использовать на регулярной основе в целях мониторинга – 1 раз в 4 месяца (Рисунки 30, 31).

В наших исследованиях ПЭТ-КТ использовалось на регулярной основе в группе 13С – у 30 (34,1%) пациенток в 1-й год наблюдения (медиана (M_1) = 3), у 29 (34,1%) пациенток во 2-й год наблюдения ($M_2=3$), у 24 (30,3%) пациенток в 3-й год наблюдения ($M_3 = 3$), у 20 (30,8%) пациенток в 4-й год наблюдения ($M_4 = 2$), у 20 пациенток (33,3%) в 5-й год наблюдения ($M_5 = 2$) и в контрольной группе – у 30 (37,5%) пациенток в 1-й год наблюдения ($M_1 = 3$), у 23 (38,98%) пациенток во 2-й год наблюдения ($M_2 = 3$), у 20 (43,5%) пациенток в 3-й год наблюдения ($M_3 = 3$), у 16 (50%) пациенток в 4-й год наблюдения ($M_4 = 2$), у 15 (51,7%) пациенток в 5-й год наблюдения ($M_5 = 2$).

Так МРТ органов малого таза с контрастным усилением в группе 13С в 1-й год наблюдения было выполнено 45 (51,1%) пациенткам ($M_1 = 3$), во 2-й год наблюдения 43 (50,6%) пациенткам ($M_2 = 3$), в 3-й год наблюдения 48 (60,8%) пациенткам ($M_3 = 3$), в 4-й год наблюдения 35 (53,8%) пациенткам ($M_4 = 2$), в 5-й год наблюдения 32 (53,3%) пациенткам ($M_5 = 2$); в группе контроля – в 1-й год

наблюдения у 31 пациентки (44,3%) ($M_1 = 3$), во 2-й год наблюдения у 31 (52,5%) пациентки ($M_2 = 3$), в 3-й год наблюдения у 40 (86,96%) пациенток ($M_3 = 3$), в 4-й год наблюдения у 12 (37,5%) пациенток ($M_4 = 2$), в 5-й год наблюдения у 16 (55,2%) пациенток ($M_5 = 2$).

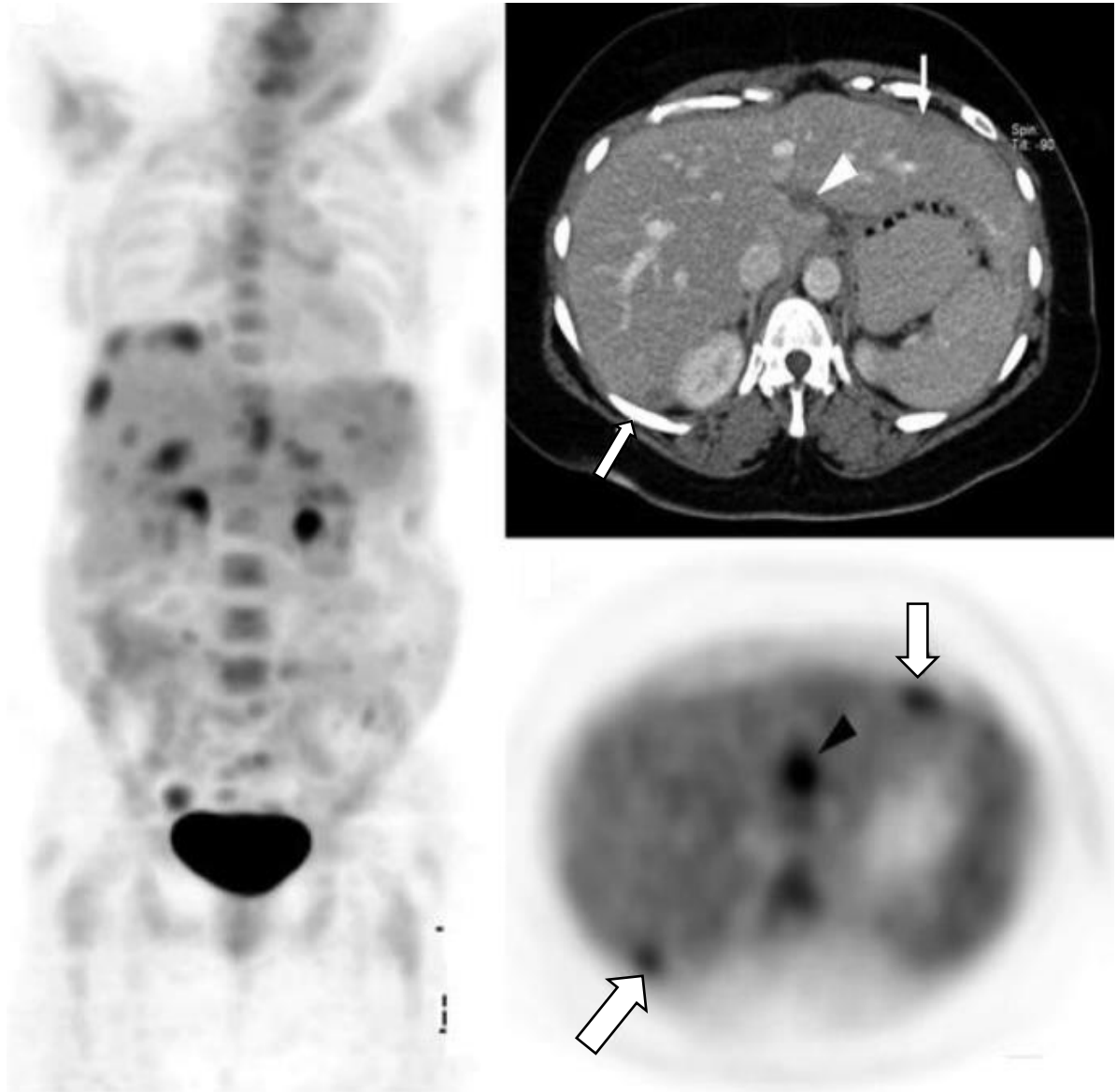


Рисунок 30 – Множественные мтс очаги в прикультевой области, а также по капсуле и паренхиме печени при рецидиве РЯ по данным ПЭТ-КТ

Остальным пациенткам с целью мониторинга и/или уточнения характера рецидива РЯ после эхографии проводилось МРТ органов малого таза, брюшной полости с контрастным усилением, МСКТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки с контрастированием, а в некоторых клинических случаях после ПЭТ-КТ выполнялось МРТ интересующей анатомической области (Рисунок 32) или, наоборот, после МРТ выполнялось ПЭТ-КТ всего тела.

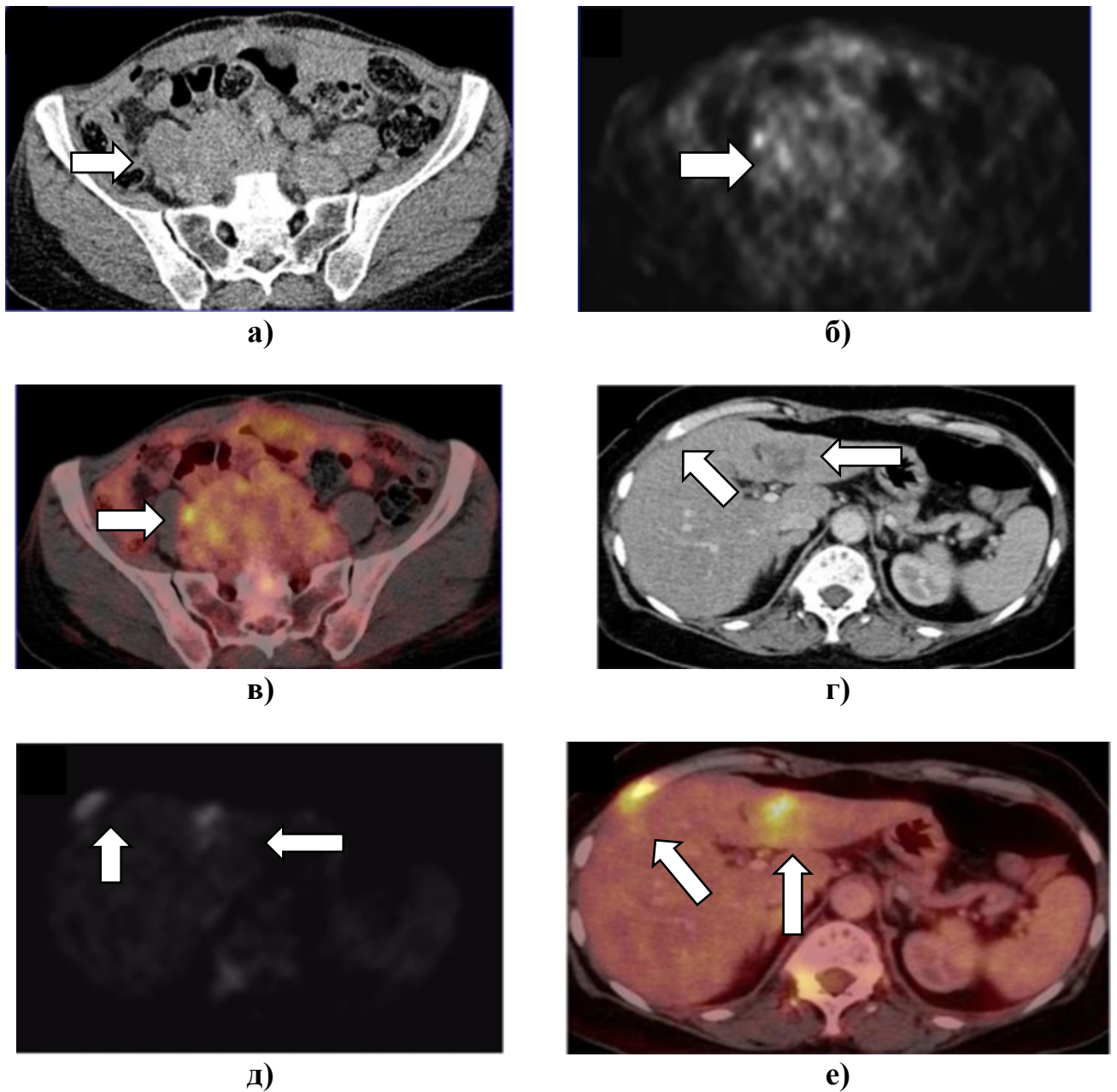


Рисунок 31 – а) КТ-изображение (аксиальный срез) малого таза при рецидиве РЯ; б) ПЭТ-изображение при рецидиве РЯ в малом тазу (аксиальный срез); в) ПЭТ-КТ аксиальный срез малого таза при рецидиве РЯ; г) КТ-скан в аксиальной проекции при рецидиве серозного РЯ в паренхиме и по капсуле печени; д) ПЭТ-изображение в аксиальной проекции при рецидиве серозного РЯ в паренхиме и по капсуле печени; е) ПЭТ-КТ изображение в аксиальной проекции при рецидиве серозного РЯ в паренхиме и по капсуле печени

Подробные данные по количеству и видам лучевых методов исследований, выполненных пациенткам с асцитной формой серозного РЯ III стадии по годам наблюдения представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Распределение больных в исследуемых группах в зависимости от используемых методов лучевой диагностики с целью мониторинга после завершения комбинированного лечения РЯ и верификации рецидива

		1-й год наблюдения		2-й год наблюдения		3-й год наблюдения		4-й год наблюдения		5-й год наблюдения	
		Гр. ИЗС	Конт. Гр.	Гр. ИЗС	Конт. Гр.	Гр. ИЗС	Конт. Гр.	Гр. ИЗС	Конт. Гр.	Гр. ИЗС	Конт. Гр.
		N = 88	N = 70	N = 85	N = 59	N = 79	N = 46	N = 65	N = 32	N = 60	N = 29
ПЭТ-КТ	*	90	90	84	65	75	65	45	40	42	32
	**	n = 30	n = 30	N = 29	N = 23	N = 24	N = 20	N = 20	N = 16	N = 20	N = 15
	***	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2
МРТ м. аза	*	140	95	131	94	144	122	73	28	78	44
	**	n = 45	n = 31	N = 43	N = 31	N = 48	N = 40	N = 35	N = 12	N = 32	N = 16
	***	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2
МРТ бр. п-ти	*	140	93	128	93	144	122	73	28	78	51
	**	n = 40	N = 31	N = 43	N = 31	N = 48	N = 40	N = 19	N = 10	N = 32	N = 21
	***	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2
МСКТ гр. кл-ки	*	135	120	129	93	144	120	38	20	64	42
	**	N = 45	N = 40	N = 43	N = 31	N = 48	N = 40	N = 19	N = 10	N = 32	N = 21
	***	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2
МСКТ бр. п-ти	*	39	27	31	26	23	19	21	20	16	18
	**	N = 13	N = 9	N = 9	N = 8	N = 7	N = 5	N = 10	N = 10	N = 8	N = 9
	***	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2
МСКТ м. таза	*	39	18	12	10	23	19	20	21	16	18
	**	N = 13	N = 9	N = 6	N = 5	N = 7	N = 5	N = 10	N = 10	N = 8	N = 9
	***	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 3	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2
УЗИ м. таза	*	974	951	255	183	237	138	130	64	120	59
	**	N = 88	N = 80	N = 85	N = 59	N = 79	N = 46	N = 65	N = 32	N = 60	N = 29
	***	M = 11	M = 11	M = 4	M = 4	M = 3	M = 3	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2
УЗИ бр. п-ти	*	252	193	340	240	60	62	46	20	48	30
	**	N = 88	N = 80	N = 85	N = 59	N = 30	N = 31	N = 23	N = 10	N = 24	N = 15
	***	M = 2	M = 2	M = 4	M = 4	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2	M = 2

Примечание. N - кол-во пациенток на момент завершения периода наблюдения по группам. n - кол-во пациенток, которым выполнено исследование. M – медиана. * – количество проведенных исследований. ** – количество пациентов, которым потребовалось проведение данного исследования. *** – медиана числа исследований. ¹ – в некоторых клинических ситуациях проводились дополнительные исследования

Комплекс проведенных исследований по итогу 5 летнего периода наблюдения позволил выявить рецидив серозного РЯ в 80,0% наблюдений (у 71 пациентки) в группе ИЗС и в 81,8% (у 72 пациенток) в контрольной группе.

Необходимо обратить внимание, что при системной анализе полученных нами данных на первом месте по численности оказались рецидивные очаги в прикультевой области, которые составили 84,5% (60 пациенток) в группе ИЗС и 66,7% (32 пациентки) в группе контроля, на втором и третьем месте по частоте пораже-

ния идут лимфатические узлы (тазовые и парааортальные) – 71,8% (51 пациентка) в группе ИЗС и 65,3% (51 пациентка) в группе контроля, а также париетальная брюшина таза – 67,6% (48 пациенток) в группе ИЗС и 64,1% (50 пациенток) в контрольной группе.

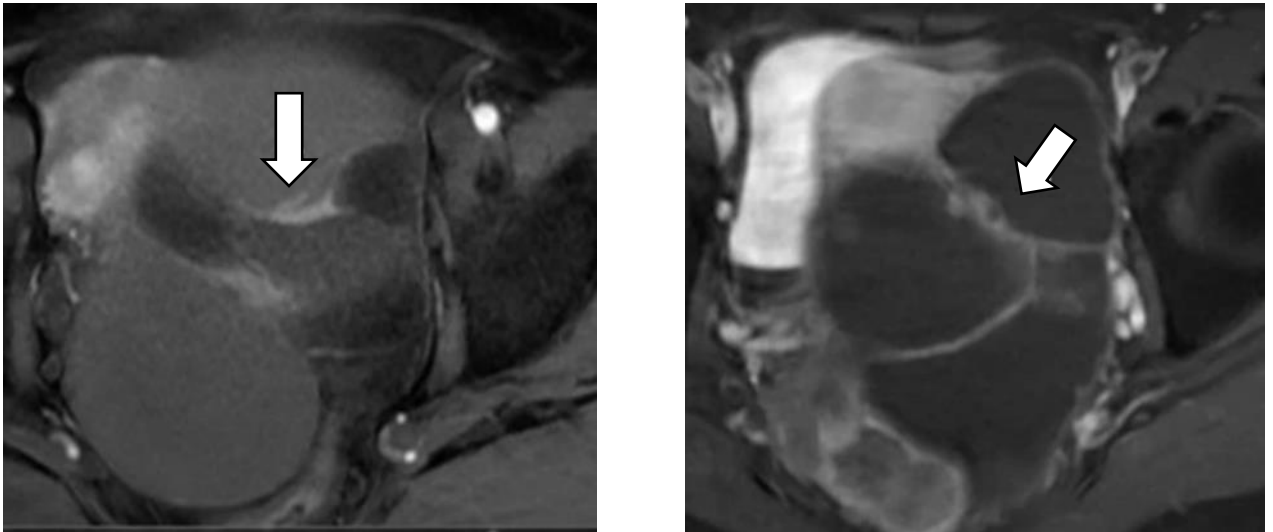


Рисунок 32 – МРТ-T1-взвешанное изображение с контрастным усилением кистозного рецидива серозного РЯ, аксиальный срез

Достаточно часто имеет место поражение капсулы печени (2,8% (2) в группе ИЗС и 15,4% (12 пациенток) в контрольной группе и мезотелиального покрова диафрагмы (4,2% (3 пациентки) в группе ИЗС и 15,2% (12 пациенток) в группе контроля.

В группе пациенток, принимавших ИЗС, проблема прогрессирования РЯ– была связана в большей степени с последующим развитием заболевания в прикультевой зоне (культя влагалища, брюшина прикультевой зоне, поражение лимфатических узлов (тазовых и парааортальных), париетальной брюшины таза). В группе контроля помимо области малого таза выявлялись и отдаленные метастазы в паренхиме печени, мезотелиальном покрове диафрагмы, надключичных, поддиафрагмальных, паховых лимфатических узлах, головном мозге и т.п. Среди больных, в группе принимавших препараты ИЗС, такие случаи были единичными. Данные представлены в Таблице 17.

Анализируя возможности каждого из перечисленных методов, в отношении поставленной задачи – выявления рецидива после комбинированной терапии ас-

цитной формы серозного РЯ III стадии стоит отметить, что ПЭТ-КТ оказался более эффективен в обнаружении рецидивов за пределами малого таза, ложноположительные и ложноотрицательные результаты в нашем исследовании были связаны с наличием физиологического накопления РФП в малом тазу толстой кишкой и мочевым пузырем, а также воспалительными изменениями в тканях в послеоперационном периоде, которые способны маскировать неопролиферативный процесс в малом тазу.

Таблица 17 – Спектр локализаций рецидивов РЯ во всех исследуемых группах, абс. значения (%)

<i>Локализация рецидива РЯ</i>	<i>Группа ИС (n = 88)</i>	<i>Группа контроля (n = 80)</i>	<i>P</i>
Всего рецидивов	71 (100)	78(100)	< 0,05
Культя влагалища	60 (84,5)	52(66,7)	0,071
Брюшина таза	48 (67,6)	50(64,1)	0,054
Брыжейка сигмовидной или прямой кишки		21(26,9)	0,061
Культя сальника		19(24,4)	0,059
Регионарные лимфоузлы	51 (71,8)	51 (65,3)	< 0,05
Отдаленные лимфоузлы (надключичные, поддиафрагм., паховые)		27(34,6)	< 0,05
Стенка кишки		8(10,3)	0,081
Капсула и паренхима печени	2 (2,8)	12(15,4)	0,093
Легкие		2(2,6)	< 0,05
Головной мозг		2(2,6)	< 0,05
Мягкие ткани передней брюшной стенки		1(1,3)	<0,05
Париеетальная, висцеральная брюшина		16(20,5)	0,069
Диафрагма	3 (4,2)	15(19,2)	< 0,05
Стенка влагалища		1(1,3)	0,086
Селезенка		0	0,092
Аппендикс		1(1,3)	0,094

Кроме того, ложноотрицательные результаты ПЭТ-КТ наблюдались, если рецидив РЯ начинался с мелких «просовидных» очагов, покрывающих брюшину,

порядка 2–6 мм, так как при ПЭТ-КТ уровень накопления 18F-ФДГ в этих очагах ниже порогового значения, необходимого для фиксации.

Тем не менее при ПЭТ-КТ чувствительность и специфичность в обнаружении перитонеальных метастазов (например, по брыжейке толстой кишки) составила 77% и 96%, а точность 90% для пациенток обеих групп. Эта особенность визуализации при рецидиве асцитного варианта РЯ имеет ограничения также для МРТ и МСКТ.

Чувствительность МРТ при диагностике перитонеальных метастазов (например, по брыжейке толстой кишки) составила 82,2%, специфичность 71,7%, точность 75,0%, а чувствительность МСКТ составила 76,8%, специфичность 82,5%, точность 70%, чувствительность и специфичность эхографии составили 62,4% и 71,3%, соответственно, что соотносится с некоторыми данными полученными на этапе оценки эффективности НХТ.

При диагностике локального рецидива в прикультевой области в малом тазу наибольшую чувствительность среди применяемых методов продемонстрировало МРТ органов малого таза с контрастным усилением – 89,7%, против 87,1%, 85,1% и 69,9% – по данным ПЭТ-КТ, МСКТ и эхографии. Специфичность МРТ при единичном локализованном в малом тазу рецидиве серозного РЯ составила 84,1%, против 80,5%, 79,2%, 72,7% – по данным ПЭТ-КТ, МСКТ, эхографии, соответственно.

Подробные данные представлены в Таблице 18.

Таким образом, наибольшая информативность ПЭТ-КТ определилась при ситуации с экстраатазовыми локализациями рецидивных опухолей при серозном РЯ по сравнению с МРТ и МСКТ с контрастированием чувствительность ПЭТ-КТ составила 91% против 79% (МРТ) и 75% (МСКТ) и специфичность ПЭТ-КТ составила 88% против 84% (МРТ) и 78% (МСКТ) соответственно. Наименьшая чувствительность и специфичность при маркерной диагностике – 78,2% и 85% соответственно. В ходе сонографии малого таза чувствительность метода составила 69,9%, специфичность – 73,7%. Полученные результаты, в силу небольшого числа наблюдений, не позволяют говорить о высокой достоверности данных.

Таблица 18 – Оценка информативности методов лучевой диагностики при выявлении рецидивов у больных асцитной формой серозного РЯ III стадии после комбинированного лечения

Объект исслед-я	Эхография				МСКТ				МРТ				ПЭТ-КТ			
	Ч ¹	С ²	ППЗ ³	ОПЗ ⁴	Ч	С	ППЗ	ОПЗ	Ч	С	ППЗ	ОПЗ	Ч	С	ППЗ	ОПЗ
Сероз. обол-ка тонкой кишки	62,5	66,1	34,3	36,4	75,2	76,7	75,2	43,4	77,0	73,1	83,4	68,4	78,3	97,1	91,0	86,8
Брыжейка тонкой кишки	63,2	67,2	67,2	52,2	73,2	77,4	81,3	49,4	76,1	74,1	86,2	70,1	79,4	97,5	91,1	87,4
Сероз. обол-ка толстой кишки	67,7	68,2	65,2	58,1	74,4	75,2	77,1	60,4	77,2	75,1	84,4	69,8	78,1	95,7	90,8	86,1
Брыжейка толстой кишки	62,4	71,3	59,2	58,0	76,8	82,5	70	55,9	82,2	71,7	75,0	79,1	77,4	96,5	90,1	85,4
Брюш. мочев. пузыря	63,3	59,7	88,1	64,5	87,1	82,2	90,3	68,4	88,5	83,2	91,2	73,2	87,2	83,1	90,8	71,3
Капсула печени	56,3	60,1	59,3	68,2	77,2	83,0	74,5	69,0	78,5	84,1	83,5	75,2	87,7	86,4	90,2	87,3
Культя сальника	66,7	61,3	51,1	52,5	86,2	84,1	74,5	72,1	76,9	75,8	80,9	67,6	89,9	90,6	90,5	83,1
Культя влагалища	69,9	72,7	79,1	74,5	85,1	79,2	91,4	70,4	89,7	84,1	92,2	74,1	87,1	80,5	90,5	72,3
Л/у м/таза	65,4	59,8	46,2	64,2	77,2	86,4	83,2	78,2	85,1	94,1	85,4	79,1	78,8	96,2	91,2	85,0
Парааорт-ые л/у	62,8	64,4	57,2	69,6	76,5	85,4	74,1	79,3	79,1	86,1	77,3	79,8	80,3	97,4	92,3	86,2

Примечание. Ч¹ - чувствительность метода. С² - специфичность метода. ППЗ³ - положительное прогнозируемое значение (точность). ОПЗ⁴ - отрицательное прогнозируемое значение

При использовании лучевых методов диагностики (эхография, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, СА-125) с целью верификации рецидивов серозного РЯ мы можем говорить о преимуществах использования ПЭТ-КТ при диссеминированных экстрагастрозальных вторичных опухолевых очагах, при локальных рецидивах опухоли в малом тазу информативными методами останутся эхография, МРТ, КТ. Повышение уровня онкомаркера Са-125 в сыворотке крови отражает биологические процессы в организме, ассоциированные с воспалительным микроокружением, но в качестве диагностического данный метод обладает наименьшей чувствительностью и специфичностью из всех выше перечисленных (Рисунок 33).

Основываясь на данных, полученных вышеуказанными лучевыми методами диагностики, стоит отметить, что большая часть выявленных рецидивов наблюдалась в диапазоне от 3 мес. до 3 лет. Однако рецидивные опухоли яичников возникали спустя 3 года и более лет после завершения комбинированного лечения.

Безасцитный вариант прогрессирования РЯ преобладал среди больных, как принимавших препарат IЗС, у 65 пациенток – 91,5%, так и в группе контроля – в

60,3% наблюдений (у 47 пациенток). В группе ІЗС число асцитных форм РЯ, составляющих до лечения 100%, сократилось при прогрессировании до 8,5% (6 пациенток), соответственно.

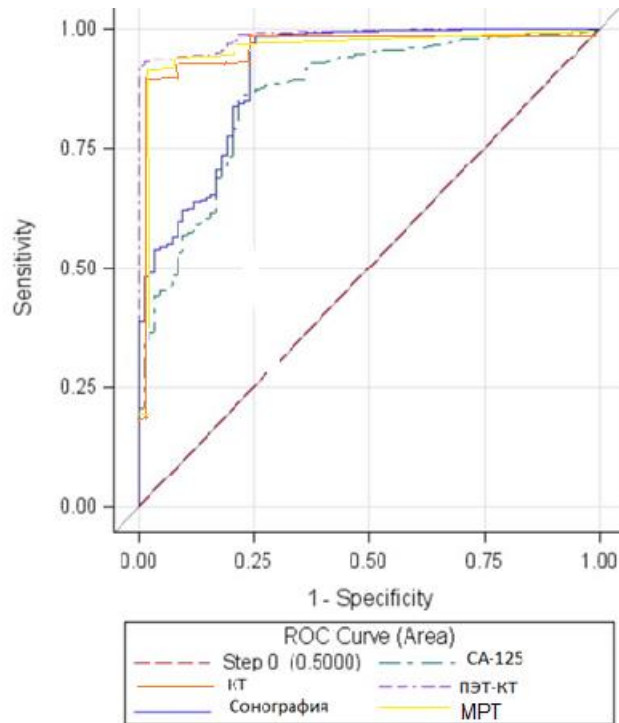


Рисунок 33 – ROC-кривая СА-125, ПЭТ-КТ, МРТ, КТ, сонография при мониторинге рецидивов РЯ

В группе контроля их частота также снизилась, но не столь значительно со 100% до 39,7% (31 пациентка), соответственно. Такой характер прогрессирования обуславливал дальнейшее более благоприятное, менее агрессивное течение заболевания ($P < 0,05$) (Рисунок 34).

Обобщая полученные данные, мы условно разделили характер прогрессирования РЯ на локализованные и распространенные варианты.

К локализованным формам прогрессирования были отнесены случаи дальнейшего метастазирования в регионарные лимфоузлы, продолженного роста опухоли в малом тазу и отсутствие асцита; к распространенным формам – все остальные случаи. Полученные данные позволили оценить динамику уменьшения числа распространенных (диссеминированных) форм прогрессирования РЯ: в группе ІЗС локализованные формы рецидива наблюдались у 80,3% (57 пациенток), а в контрольной группе, наоборот, число локализованных форм прогрессирования РЯ

встречалось реже, чем число диссеминированных форм, отличие было не столь значительным и составило 10,3% (8 пациенток) ($P_{гр.ИЗС} = 0,067$, $P_{гр.контроля} = 0,062$) (Рисунок 35).

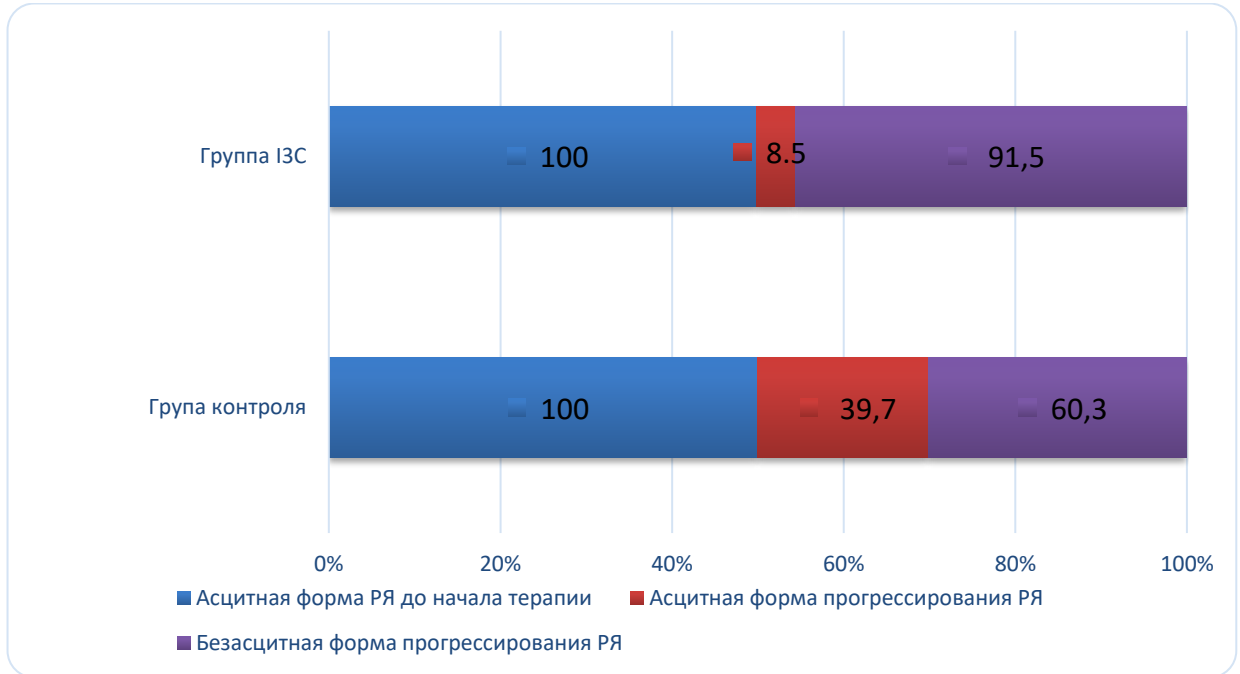


Рисунок 34 – Анализ соотношения асцитных и безасцитных форм РЯ во всех исследуемых группах до начала терапии и в случае дальнейшего прогрессирования заболевания

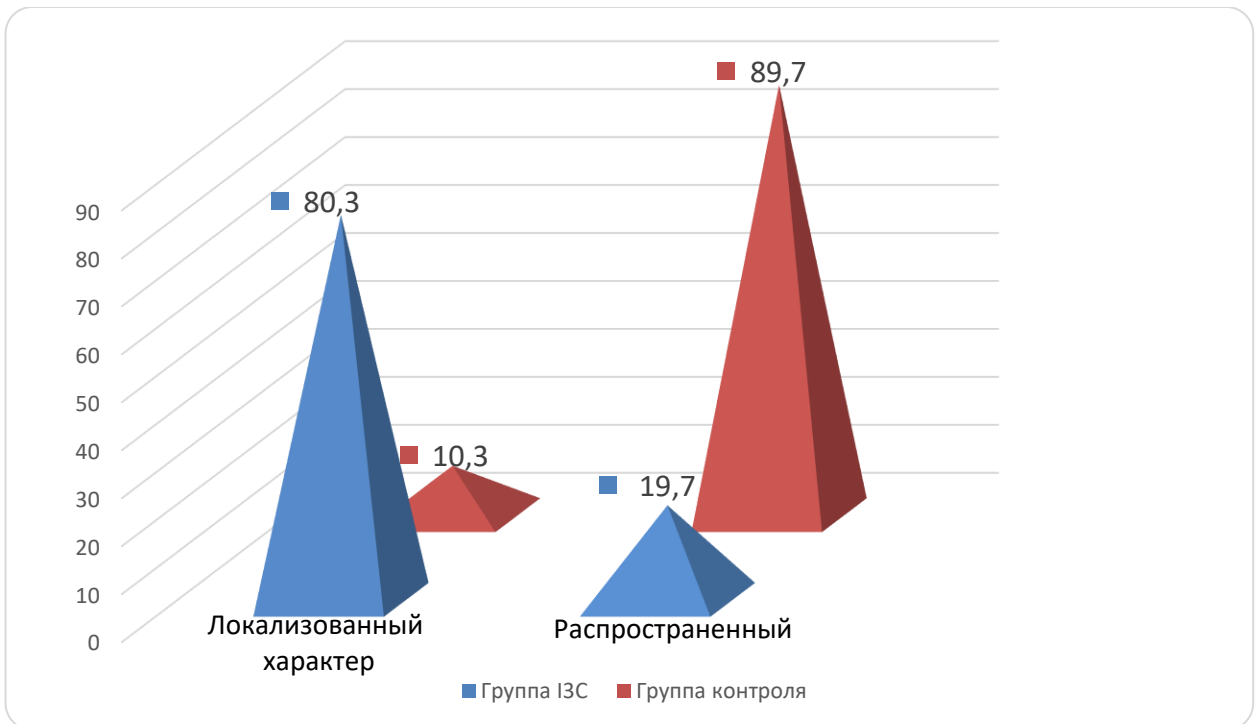


Рисунок 35. Характер прогрессирования РЯ в исследуемых группах

Такие больные РЯ с локализованными формами прогрессирования, при условии длительного безрецидивного периода (более 6 месяцев) после радикального объема предыдущей операции (без макроскопически определяемой опухоли) и удовлетворительного общего состояния рассматривались как кандидаты на проведение повторных циторедуктивных вмешательств.

Число больных с прогрессированием РЯ и возможностью продолжить ХТ таксан- и платиносодержащими химиопрепаратами по схемам 1-й линии в группе ІЗС составило 91,5% – 65 пациенток, в контрольной группе количество таких пациентов составило 75,6% – 59 человек.

Случаи платинорезистентного РЯ, среди больных принимавших препарат ІЗС, были единичными и не превышали 3,1% (2 человека), соответственно.

В контрольной группе данный показатель достигал 20,3% (12 пациенток), и соотносился с результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований ($P < 0,05$ для всех групп) (Таблица 19).

Таблица 19 – Число пациенток с платиночувствительными и платинорезистентными рецидивами РЯ в исследуемых группах, $P < 0,05$

<i>Виды рецидивов</i>	<i>Группа ІЗС (% /абс. число)</i>	<i>Группа контроля (% /абс. число)</i>
Платино-рефрактерный рецидив	0	8,5 (5)
Платино-резистентный рецидив	3,1% (2)	11,9 (7)
Платино-чувствительный рецидив	96,9 (63)	79,7 (47)

Такие больные РЯ с локализованными формами прогрессирования, при условии длительного безрецидивного периода (более 6 месяцев), полного объема предыдущей операции (без макроскопически определяемой опухоли) и удовлетворительного общего состояния рассматривались как кандидаты на проведение повторных циторедуктивных вмешательств. В нашем исследовании удалось выделить пациенток с рецидивом РЯ в виде одного опухолевого очага, у которых проведение повторной операции оказалось целесообразной: в группе ІЗС – число больных, кому была выполнена повторная циторедуктивная операция по поводу

прогрессирования РЯ составило 9 человек (12,7%) в, в группе контроля – 2 человека (2,6%),

Вся предложенная и подробно описанная выше терапия больных РЯ, все меры и усилия были направлены и содействовали достижению основной цели – максимальной продолжительности жизни пациентов.

Число больных с III стадией серозного РЯ, достигших пятилетнего рубежа продолжительности своей жизни, из 168 человек составило 53,0% (89 женщин). Большинство больных, перешагнувших порог пятилетнего наблюдения, принимали дополнительно к стандартной терапии препарат ИЗС – 60 человек – 68,2%, в контрольной группе – 29 человек – 36,3%. ($P < 0,05$) (Рисунок 36).

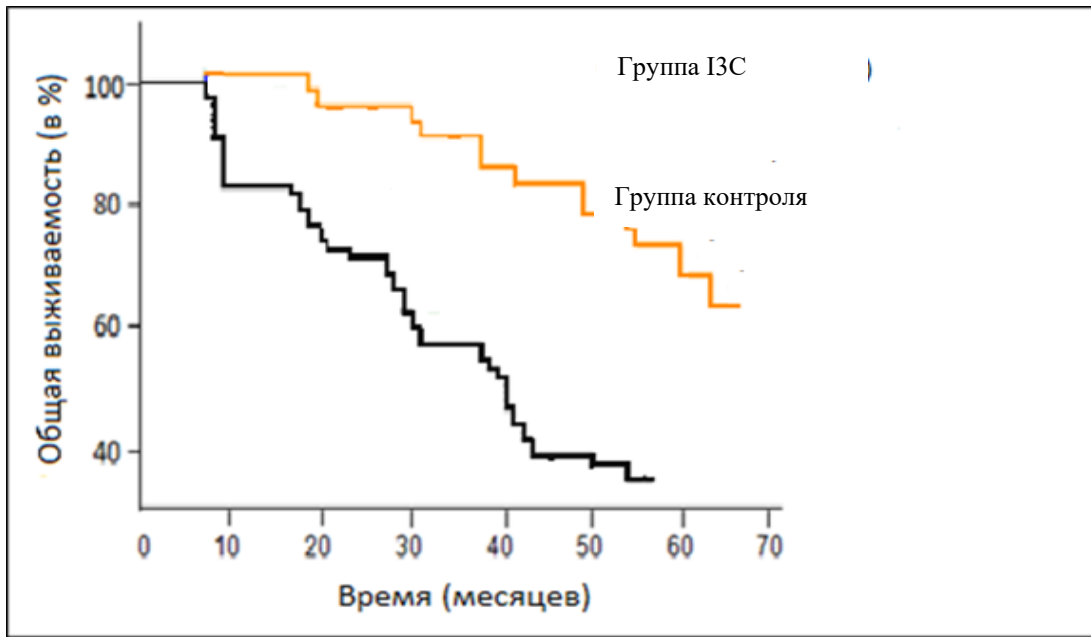
Медиана 5-летней выживаемости оказалась равной 60.0 месяцам в группе ИЗС (95%-й ДИ 58,0–60,0 месяцев), в группе контроля – 44 месяца (95%-й ДИ 33.0–58,0 месяцев).

3.3. Оценка общего состояния и качества жизни больных раком яичников

Логичным завершением исследовательской работы стала оценка общего состояния больных РЯ по шкале ECOG (ВОЗ) и качества жизни с использованием анкеты EORTC-QLQ-C30 версия 3.0.

В соответствии с рекомендациями ведущих онкологических международных и отечественных институтов в исследование были включены только те больные распространенным РЯ, чье общее состояние расценивалось не более чем 2 балла по шкале ECOG. Большинство пациенток до начала терапии во всех группах не отмечали каких-либо изменений в повседневной жизни (0 баллов) или говорили о незначительных симптомах (1 балл), вынуждающих их менять свой распорядок дня.

Такая ситуация вполне укладывалась в рамки клинической картины РЯ, образно называемым «тихим убийцей» («The Silent Killer») за отсутствие характерных симптомов заболевания, позволяющих диагностировать его на ранних стадиях. Лишь некоторые больные РЯ с выраженным асцитом нуждались в течение дня в отдыхе лежа (2 балла).



Срок наблюдения	Начало наблюдения	0–11 мес.	12–23мес.	24–35 мес.	36–47 мес.	48–60 мес.
Группа I3C	88(100)	88(95,7)	85 (89,1)	79 (80,4)	65 (71,7)	60(68,2)
Группа контроля	80(100)	70(87,5)	59 (73,8)	46(57,5)	32 (40,0)	29 (36,3)

Рисунок 36 – Пятилетняя выживаемость больных РЯ во всех исследуемых группах, абс. число (%), $P < 0,05$

Повторная оценка общего состояния больных РЯ по шкале ECOG проводилась не ранее, чем через 3 недели после завершения стандартной терапии во всех группах. Число больных с удовлетворительным статусом по ECOG (0–2 балла) среди принимавших препарат I3C и в группе контроля оставалось относительно высоким: в группе I3C – 85 пациенток – 96,5% , в группе контроля – 68 пациенток – 85%. Для некоторых пациенток стало необходимо пребывать более половины дневного времени в постели (3 балла): в группе I3C – 3 пациентки – 3,4%, в группе контроля – 12 пациенток – 15%.

Положение таких больных РЯ после окончания лечения было обусловлено, преимущественно, совокупностью соматических факторов ($p = 0,085$), индивидуальным клиническим течением заболевания ($p = 0,077$), а также не столь отдаленным послеоперационным периодом ($p = 0,061$) и побочными эффектами ПХТ ($p = 0,047$) (расчет произведен путем многофакторного анализа). По истечению установленных сроков исследования, 60 месяцев (5 лет), общее состояние больных РЯ было определено вновь.

Среди пациентов, принимавших препараты ИЗС, чаще встречались те, чье общее состояние и двигательную активность удавалось оценить лучшими (меньшими) баллами 0–2 по шкале ECOG: в группе ИЗС – 55 пациенток – 91,6%, в группе контроля – 20 пациенток – 69,0%.

Наоборот, в группе ИЗС и группе контроля число больных вынужденных находиться большую часть дня в постели (3 балла) составило 5 человек – 8,3% и 8 человек – 27,6%, соответственно, 1 пациентка из контрольной группы была не способна к самообслуживанию (4 балла) – 3,4%, в группе, принимавших ИЗС, таких пациенток не было.

Данная тенденция к улучшению общего состояния (performance status) пациентов ассоциирована с более длительным периодом до прогрессирования ($p = 0,034$) и объемом первичной циторедуктивной операции ($p = 0,031$), а также локализованным безасцитным характером рецидивов РЯ ($p = 0,041$), если оно имело место быть. Число проведенных курсов ПХТ ($p = 0,091$) не оказало ожидаемого значимого достоверного влияния на отдаленную оценку состояния больных РЯ (по результатам многофакторного анализа).

Подробные результаты представлены в Таблице 20.

Оценка качества жизни проводилась путем использования вопросника, разработанного Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC), EORTC QLQ-C30 версия 3.0.

Данная методика подразумевает заполнение пациентом анкеты из 30 вопросов, относительно состояния своего здоровья, отношений в семье, социуме, финансовых затруднениях и другие.

Совокупность полученных ответов позволяет оценить по шкале от 0 до 100 баллов функциональное состояние больной (физическое, ролевое, познавательное, эмоциональное, социальное), уровень проявления негативных симптомов, ассоциированных с заболеванием и/или его лечением (усталость, тошнота и рвота, боль, одышка, бессонница, потеря аппетита, нарушение стула, финансовые трудности) и общее состояние здоровья (QoL).

Таблица 20 – Динамика общего состояния больных по шкале ECOG (ВОЗ) в процессе проведения данного исследования

ECOG-ВОЗ		Группа IЗС % <u>абс.чис.</u>	Группа контроля % <u>(абс.число)</u>
До начала лечения			
	Число пациенток в исследуемой группе	100 (88)	100 (80)
0	<u>Нормальная активность</u>	3,4 (3)	5 (4)
1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	55,7 (49)	53,8(43)
2	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа.	40,1 (36)	41,3(33)
3	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	-	-
4	Не способен обслуживать себя. Прикован к постели.	-	-
После завершения комбинированного лечения			
	Число пациенток в исследуемой группе	100 (88)	100 (80)
0	<u>Нормальная активность</u>	5,7 (5)	3,8 (3)
1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	22,7(20)	18,8 (15)
2	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа.	68,2 (60)	62,5 (50)
3	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3,4 (3)	15 (12)
4	Не способен обслуживать себя. Прикован к постели.	-	-
Через 60 месяцев после начала терапии.			
	Число пациенток в исследуемой группе	100 (60)	100 (29)
0	<u>Нормальная активность</u>	16,7 (10)	3,4 (1)
1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	58,3 (35)	17,2 (5)
2	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа.	16,7 (10)	48,3 (14)
3	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	8,3 (5)	27,6 (8)
4	Не способен обслуживать себя. Прикован к постели.	-	3,4 (1)

Высокий балл, полученный по какой-либо из функциональных шкал или по шкале общего состояния здоровья, характеризует хорошее состояние и/или качество жизни. В то время как высокий балл по шкалам, отражающим симптомы заболевания и/или побочные реакции от проводимой терапии, указывает на высокую степень жалоб, отрицательных субъективных ощущений и нарушений.

В процессе проведения исследования все пациенты заполняли указанную анкету не менее 3 раз: на амбулаторном этапе, до начала терапии, непосредственно после завершения первичного комбинированного лечения (не ранее, чем через 3 недели после последнего курса АХТ) и по истечению срока наблюдения, через 60 месяцев (5 лет).

Результаты проведенного анкетирования не продемонстрировали отсутствие достоверного различия качества жизни во всех исследуемых группах на этапе включения в исследования и после завершения первичной стандартной терапии.

После окончания лечения по истечению сроков исследования (через 60 месяцев) лучшую субъективную оценку по большинству параметров, включая общее состояние здоровья (QoL) имели пациенты, принимавшие препарат ІЗС.

Наиболее часто во всех группах больные РЯ указывали на;

– бессонницу (максимальное число баллов в группе сравнения – $56,9 \pm 29,6$ ($p = 0,53$));

– усталость (максимальное число баллов в группе сравнения – $38,3 \pm 20,9$ ($p = 0,83$));

– снижение аппетита (максимальное число баллов в группе сравнения – $43,5 \pm 26,3$ ($p = 0,42$)).

Средний показатель, характеризующий отношение к состоянию своего здоровья, был;

– наиболее оптимистичен среди больных РЯ в исследуемой группе ІЗС – $57,9 \pm 20,5$ ($p = 0,65$);

– более пессимистичен в контрольной группе – $42,8 \pm 16,5$ ($p = 0,03$).

Затруднения в общении с близкими, друзьями, эмоциональную подавленность отмечали больные во всех группах: максимальное число баллов, свидетельствующее о более благоприятном состоянии регистрировалось в группе ІЗС – $57,4 \pm 18,9$ ($p = 0,49$), минимальное значение отмечались в группе контроля – $47,2 \pm 13,4$ ($p = 0,04$). Подробные данные представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Динамика качества жизни больных РЯ в процессе исследования по шкале EORTC QLQ-C30(V.3.0)

EORTC-QLQ-C30	Группа ИЗС		Группа контроля	
	СЗ ± СО	Р	СЗ ± СО	Р
До начала терапии				
Физическое состояние (п. 1-5)	82,9±12,3	0,68	83,8±13,4	0,99
Способность к деятельности (п. 6-7)	84,3±9,9	0,89	84,1±8,9	0,61
Эмоциональное состояние (п. 21-24)	78,1±9,0	0,77	78,5±8,4	0,03
Когнитивное состояние (п. 20, 25)	84,0±11,9	0,63	83,0±1,3	0,74
Отношения в социуме (п. 26, 27)	76,9±9,2	0,06	79,9±9,4	0,64
Усталость (п. 10, 12, 18)	20,3±13,0	0,39	22,1±11,2	0,07
Тошнота и рвота (п. 14, 15)	15,1±12,3	0,47	16,7±13,9	0,62
Боль (п. 9, 19)	15,0±13,8	0,67	16,1±13,9	0,81
Одышка (п. 8)	27,4±22,6	0,80	28,4±23,2	0,34
Бессонница (п. 11)	24,0±25,5	0,85	23,2±25,2	0,91
Потеря аппетита (п. 13)	12,6±21,4	0,88	12,1±19,9	0,78
Констипация (п. 16)	18,9±24,2	0,91	19,4±24,2	0,85
Диарея (п. 17)	19,9±20,6	0,28	16,3±18,2	0,91
Финансовые трудности (п. 28)	23,9±24,0	0,85	23,2±24,6	0,63
Общее состояние здоровья (QoL) (п. 29, 30)	77,5±10,2	0,67	78,2±9,8	0,67
После завершения комбинированной терапии				
Физическое состояние (п. 1-5)	72,7±2,3	0,49	74,2±12,6	0,81
Способность к деятельности (п. 6-7)	73,4±10,2	0,96	73,3±8,5	0,73
Эмоциональное состояние (п. 21-24)	65,4±10,4	0,98	65,4±7,7	0,54
Когнитивное состояние (п. 20, 25)	64,2±12,9	0,66	65,2±11,3	0,63
Отношения в социуме (п. 26, 27)	56,8±9,5	0,58	57,7±10,4	0,71
Усталость (п. 10, 12, 18)	34,3±10,5	0,01	38,9±10,4	0,04
Тошнота и рвота (п. 14,1 5)	24,1±10,7	0,27	26,2±10,7	0,51
Боль (п. 9, 19)	26,9±11,8	0,55	28,1±10,3	0,61
Одышка (п. 8)	20,5±18,4	0,56	22,3±18,1	0,49
Бессонница (п. 11)	44,1±22,9	0,28	40,1±19,7	0,43
Потеря аппетита (п. 13)	38,3±23,3	0,36	34,9±20,7	0,68

Продолжение таблицы 21

<i>EORTC-QLQ-C30</i>	<i>Группа ИЗС</i>		<i>Группа контроля</i>	
	<i>СЗ ± СО</i>	<i>Р</i>	<i>СЗ ± СО</i>	<i>Р</i>
Констипация (п. 16)	30,3±21,8	0,22	26,2±17,2	0,83
Диарея (п. 17)	17,7±18,8	0,67	16,3±18,2	0,61
Финансовые трудности (п. 28)	46,4±25,8	0,61	48,4±19,7	0,48
Общее состояние здоровья (QoL) (п. 29, 30).	63,5±9,6	0,75	63,9±7,5	0,53
Через 60 месяцев после начала комбинированной терапии				
Физическое состояние (п. 1-5)	55,3±15,2	0,84	44,4±10,3	0,43
Способность к деятельности (п. 6-7)	58,2±10,0	0,32	47,4±9,6	0,21
Эмоциональное состояние (п. 21-24)	57,2±11,8	0,02	45,9±7,8	0,03
Когнитивное состояние (п. 20, 25)	59,2±18,5	0,98	48,3±16,5	0,53
Отношения в социуме (п. 26, 27)	57,4±18,9	0,49	47,2±13,4	0,04
Усталость (п. 10, 12, 18)	30,3±25,2	0,71	38,3±20,9	0,83
Тошнота и рвота (п. 14, 15)	15,6±14,9	0,67	21,8±20,2	0,49
Боль (п. 9, 19)	22,8±20,2	0,80	29,3±20,9	0,28
Одышка (п. 8)	27,7±14,8	0,77	36,1±28,5	0,31
Бессонница (п. 11)	43,7±33,8	0,70	56,9±29,6	0,53
Потеря аппетита (п. 13)	28,6±30,7	0,66	43,5±26,3	0,42
Констипация (п. 16)	22,2±29,3	0,91	27,3±24,9	0,58
Диарея (п. 17)	16,9±16,6	0,78	17,7±16,5	0,61
Финансовые трудности (п. 28)	58,9±20,1	0,62	60,8±17,9	0,45
Общее состояние здоровья (QoL) (п. 29, 30)	57,9±20,5	0,65	42,8±16,5	0,03

В частности, это актуально для пациентов с платинорезистентным/платинорефрактерным РЯ, при котором проведение паллиативной ХТ последующих линий не окажет какого-либо положительного эффекта.

3.4. Побочные эффекты терапии в исследуемых группах

Все побочные эффекты от проводимой терапии фиксировались в амбулаторных картах (форма N 025/у) и историях болезни (форма 003/у) пациентов.

Токсичность проводимого химиотерапевтического лечения рутинно оценивалась в соответствии со стандартной шкалой токсичности СТСАЕ v 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Event). У всех больных РЯ (168 человек) были зарегистрированы некоторые негативные симптомы или их сочетания (угнетение кроветворения, тошнота, рвота, болевой синдром, снижение аппетита, алопеция, бессонница, усталость, раздражительность, приливы и прочие), характерные для применения цитотоксических препаратов.

Тем не менее, они купировались самостоятельно или назначением соответствующей терапии, не требовали редукции вводимых доз или отмены препаратов, включая ИЗС, а их частота проявления не имела статистически значимого различия в группах ($P < 0,05$) после завершения комбинированной терапии. Подробные данные представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Побочные эффекты от проводимой терапии в группах*

<i>Побочные эффекты по классификации СТСАЕ v 3.0 (не превышали 2-й ступени градации)</i>	<i>Группа ИЗС</i>	<i>Группа контроля</i>
Со стороны системы кроветворения и гемостаза.		
Анемия 1-2-й степени (≥ 80 г/л)	78,4 (69)	88,8 (71)
Лейкопения ($\geq 3,0 \times 10^9$ /л)	62,5 (55)	73,8 (59)
Нейтропения ($\geq 1,5 \times 10^9$ /л)	73,9 (65)	73,8 (59)
Тромбоцитопения ($\geq 75,0 \times 10^9$ /л)	81,8 (72)	81,3 (65)
Фибриноген ($\geq 0-0,75 \times \text{МЕ}$ или $< 25\%$ от имевшегося уровня)	17,0 (15)	16,3 (13)
Протромбиновое время ($> 1-1,5 \times \text{МЕ}$)	14,8 (13)	16,3 (13)
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Артериальная гипертензия (краткий эпизод)	11,4 (10)	15,0 (12)
Артериальная гипотензия (краткий эпизод)	12,5 (11)	13,8 (11)
Сердцебиение (без ассоциированных пат.)	3,4 (3)	5 (4)
Прочие (без отмены и изменения терапии)	8,0 (7)	10 (8)
Конституциональные симптомы		
Усталость	88,6 (78)	86,3 (69)
Бессонница	87,4 (76)	88,8 (71)

Продолжение таблицы 22

<i>Побочные эффекты по классификации СТСАЕ v 3.0 (не превышали 2-й ступени градации)</i>	<i>Группа ИЗС</i>	<i>Группа контроля</i>
Потеря веса	76,1 (67)	77,5 (62)
Повышенное потоотделение	84,1 (74)	81,3 (65)
Прочие	43,2 (38)	43,8 (35)
Со стороны кожных покровов		
Алопеция (частичная и полная)	100 (88)	100 (80)
Реакции в месте в/в инъекции	12,5 (11)	13,8 (11)
Изменение ногтей	79,5 (70)	81,3 (65)
Сыпь (не генерализованая)	29,5 (26)	33,8 (27)
Прочие	10,2 (9)	11,3 (9)
Эндокринопатии		
Приливы	23,9 (21)	20 (16)
Со стороны желудочно-кишечного тракта		
Снижение аппетита	86,4 (76)	88,8 (71)
Колит	17,0 (15)	18,8 (15)
Запор/Диарея	26,1 (23)	28,8 (23)
Стоматит	21,6 (19)	20,0 (16)
Диспепсия	88,6 (78)	91,3 (73)
Тошнота / рвота	64,7 (57)	66,3 (53)
Прочие	5,7 (5)	6,3 (5)
Со стороны обмена веществ		
Гипомагниемия	28,4 (25)	31,3 (25)
Изменение концентрации натрия	29,5 (26)	30,0 (24)
Гипокальциемия	23,9 (21)	25,0 (20)
Гипокалиемия	19,3 (17)	22,5 (18)
Повышение активности ЩФ	26,1 (23)	23,8 (19)
Повышение мочевины	17,0 (15)	18,8 (15)
Повышение креатинина	5,9 (5)	6,3 (5)
Повышение общего билирубина	5,9 (5)	6,3 (5)
Снижение клиренса креатинина	14,7 (13)	15,0 (12)

Продолжение таблицы 22

<i>Побочные эффекты по классификации СТСАЕ v 3.0 (не превышали 2-й ступени градации)</i>	<i>Группа ИЗС</i>	<i>Группа контроля</i>
Со стороны костно-мышечной системы		
Артралгия /Миалгия	60,2 (53)	61,3 (49)
Со стороны нервной системы и органов чувств.		
Периферическая нейропатия	21,6 (19)	22,5 (18)
Головокружение	29,5 (26)	32,5 (26)
Нарушение памяти	75,0 (66)	75 (60)
Ототоксическое действие	29,5 (26)	31,3 (25)
Ретинопатия	23,9 (21)	21,3 (17)
Прочие	5,7 (5)	6,3 (5)
Болевой синдром		
Боль в абдоминальной области	40,9 (36)	43,8 (35)
Со стороны респираторной системы		
Одышка	2,3 (2)	3,8 (3)
Со стороны мочеполовой системы		
Болезненное/затрудненное мочеиспускание	26,1 (23)	23,8 (19)
Прочие	29,5 (26)	31,3 (25)
<i>Примечание. * – определение различий между группами произведено путем вычисления χ^2. P < 0,05</i>		

Летальные исходы, связанные с лечением, зафиксированы не были.

Таким образом, дополнительный прием ИЗС не оказывал отрицательного влияния на общее состояние пациентов и не индуцировал каких-либо дополнительных побочных эффектов, кроме вызванных стандартной химиотерапией, что в полной мере согласовывалось с данными, заявленными российским производителем в аннотациях к препаратам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире борьба с онкологическими заболеваниями основана на фундаментальных принципах медицины – активной профилактике, ранней диагностике и эффективной терапии.

Рак яичников не является исключением и представляет собой тот злокачественный процесс, в отношении которого не достигнуто должного уровня ни по одному из обозначенных пунктов. Это обусловлено отсутствием общепринятой концепции, позволяющей полноценно описать механизмы канцерогенеза при РЯ. В результате, отмечается ежегодный прирост заболеваемости РЯ и самый высокий показатель смертности среди онкогинекологической патологии в большинстве стран мира.

В последние годы наши знания о патогенезе и инициации неопролиферативных процессов значительно приумножились, и в обиход врачей-онкологов вошли такие понятия, как «персонализированная медицина», «таргетная терапия», «опухолевая стволовая клетка», «эпигенетические модификации» и многие другие. Тем не менее, несмотря на мощный прогресс молекулярной биологии в понимании многих аспектов канцерогенеза, РЯ продолжает оставаться заболеванием, при котором практические приемы лечения существенно отстают от научных достижений.

Патогенетический сценарий РЯ имеет ряд важных моментов, которые следует четко обозначить. «Основным фактором развития хронического воспаления и пролиферации является травма поверхностного эпителия яичника, обусловленная овуляцией. Ключевой момент, переводящий хронический пролиферативно-воспалительный процесс в новое качественное русло, сопряжен с включением в пролиферативный импульс мутагенной стволовой клетки» (Ашрафян Л. А., 2004).

При этом возможны два варианта его дальнейшего развития. Если покровный эпителий представлен мезотелиальным компонентом, то формируется единый пролиферативный сигнал, обеспечивающий обширное опухолевое поле на самых ранних этапах канцерогенеза, — формируется I вариант РЯ. Если же покровный эпителий сформирован производными Мюллера эпителия, то изна-

чально имеет место относительно локализованный опухолевый процесс в зоне яичников, постепенно распространяющийся на всю поверхность малого таза и далее по брюшной полости, — II вариант РЯ.

Колоссальный массив накопленной на сегодня информации позволяет однозначно утверждать, что процесс развития первичного РЯ и особенно его рецидивных и метастатических форм идеально описывается моделью канцерогенеза, основанной на концепции ОСК. Активированные овариальные ОСК, содержащиеся в опухолевых очагах, а также в асците у больных РЯ, имеют все характерные свойства ОСК: соответствующий молекулярно-генетический портрет, способность к самообновлению и дифференцировке, повышенную туморогенную, метастаз-образующую активность и устойчивость к химиотерапии.

Современная методическая и инструментальная база позволяет не только детально изучить и охарактеризовать содержащиеся в асците при РЯ клеточные популяции и растворимые провоспалительные факторы, но и воспроизвести модельные эксперименты, адекватно описывающие все этапы опосредованной асцитом опухолевой прогрессии: от образования туморогенных опухолевых сфероидов из ОСК в условиях провоспалительного микроокружения до последующей их интраперитонеальной диссеминации и формирования вторичных опухолевых очагов.

Следствием представленной концепции явился несколько иной подход к стандартной терапии РЯ, подразумевающий не только элиминацию дифференцированных опухолевых клеток с помощью хирургического и химиотерапевтического методов, но и направленное воздействие на инактивацию ОСК, в том числе путем подавления процессов воспаления в окружающей их микросреде (нише). При РЯ такой дополнительной провоспалительной нишей, стимулирующей выход ОСК из дормантного (неактивного) состояния, становятся асцит и плеврит.

Выбор препарата на основе IЗС для нашего исследования, базировался, в первую очередь, на совокупности научных отечественных и зарубежных данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, о возможности ингибировать ОСК, потенцировать противовоспалительный эффект и одновременно воздействовать на метаболиче-

ские процессы опухолевой клетки, а также на отсутствии токсических реакций и минимуме побочных эффектов.

В связи с чем, применение препарата на основе ИЗС в составе общепринятой комбинированной терапии РЯ должно способствовать повышению ее эффективности, что и стало основной целью представленной научной работы: изучить результаты различных вариантов комбинированной терапии больных асцитной формой серозного РЯ III стадии с использованием лучевых методов диагностики и оценить прогностическую значимость молекулярно-биологических маркеров воспаления.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить ряд последовательных задач:

- изучить динамику уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров (цитокинов) в асците у больных с серозным РЯ III стадии до и после НХТ по стандартной схеме в составе различных вариантов комбинированного лечения (в сочетании с ИЗС-содержащим препаратом и без него), выявив среди них маркеры, имеющие наибольшее прогностическое значение;

- оценить эффективность НХТ и резектабельность опухоли при различных вариантах комбинированного лечения асцитной формы серозного РЯ III стадии с использованием лучевых методов диагностики (МРТ, КТ, УЗИ);

- оценить характер дальнейшего прогрессирования заболевания у пациенток с асцитной формой серозного РЯ III стадии при различных вариантах комбинированного лечения с использованием лучевых методов диагностики (МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, УЗИ);

- изучить общую пятилетнюю и безрецидивную выживаемость у пациенток с асцитной формой серозного РЯ III стадии после различных вариантов комбинированного лечения;

- оценить качество жизни больных с асцитной формой серозного РЯ III стадии на фоне различных вариантов комбинированной терапии.

В соответствии с заявленной целью и для решения поставленных задач в исследование были включены 168 пациентки, проходившие обследование и лече-

ние в ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России по поводу распространенного (III стадии) серозного РЯ, сопровождающегося асцитом.

После сбора анамнеза и предварительного обследования все пациентки с помощью таблицы случайных чисел были рандомизированы на две исследуемые группы.

Во всех исследуемых группах использовался общепринятый вариант комбинированного лечения впервые установленного РЯ, включающий стандартную химиотерапию 1-й линии по равнозначным платиносодержащим схемам (ТР, ТС), в неоадьювантном и адьювантном режимах, и операцию, подразумевающую экстирпацию матки с придатками вместе с субтотальной резекцией большого сальника и максимальным удалением диссеминированных опухолевых очагов.

При этом у пациенток в первой группе (88 человек) вышеуказанное комбинированное лечение сопровождалось пероральным приемом лекарственного препарата ІЗС в суточной дозе 400 мг (по 200 мг перорально 2 раза в сутки) за 10–14 дней до начала ХТ в неоадьювантном режиме и продолжалось в течение пятилетнего периода наблюдения. У 20 больных до (путем лапароцентеза) и после проведения НХТ (на этапе циторедуктивной операции) был произведен забор асцитической жидкости и проведен анализ экспрессии уровня 17 ЦК в динамике: ІL-1b, ІL-2, ІL-4, ІL-5, ІL-6, ІL-7, ІL-8, ІL- 10, ІL-12, ІL-13, ІL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF-a.

В качестве контрольной группы была принята группа, состоящая из 80 больных асцитной формой серозного РЯ III стадиями, в схему лечения которых не был включен лекарственный препарат ІЗС, помимо хирургического лечения пациентам проводилась ХТ (по схемам ТР, ТС) в неоадьювантном и адьювантном режимах. У 20 больных до (путем лапароцентеза) и после проведения НХТ (на этапе циторедуктивной операции) был также произведен забор асцитической жидкости для определения экспрессии тех же 17 ЦК в динамике, что и в исследуемой группе ІЗС.

Возраст больных РЯ включенных в исследование варьировал от 39 до 78 лет и в среднем составил 59,2 ($\pm 1,5$) года.

Срок наблюдения за больными, включенными в исследование, составил 5 лет (60 месяцев) или меньше в случае наступления летального исхода.

Временной промежуток от момента завершения лечения с достижением ремиссии до дальнейшего прогрессирования или смерти по любой причине, включая токсические осложнения, был обозначен, как безрецидивная выживаемость.

Последующая терапия РЯ осуществлялась согласно общепринятым схемам в зависимости от локализации рецидивов, времени до прогрессирования и индивидуальных характеристик больных, с применением химиотерапевтического (преимущественно), хирургического или лучевого методов по отдельности или в сочетании.

Продолжительность жизни рассчитывалась от дня постановки диагноза до даты последнего наблюдения/смерти. Для пациенток с ограниченными сроками наблюдения проводилось определение дожития стандартными статистическими методами (метод Каплана – Мейера)

Эффективность терапии больных РЯ регулярно оценивалась, полученные данные резюмировались как непосредственно по завершению каждого этапа первичного лечения: НАХТ, хирургического лечения, АХТ, так и через отдаленные периоды времени, вплоть до 60 месяцев.

Эффективность НХТ оценивали с использованием молекулярно-биологических маркеров воспаления (цитокинов, СА-125) и лучевых методов диагностики (эхография, МСКТ, МРТ).

До начала терапии уровень онкомаркера СА-125 в сыворотке крови больных группы, принимавших ИЗС, и контрольной группе не имел достоверных отличий, средний показатель составлял 579,8 Ед/мл и 583,8 Ед/мл, соответственно. Уменьшение уровня СА-125 после двух курсов ПХТ на 25% и после трех курсов на 50% свидетельствовало о высокой эффективности НХТ и отмечалось у больных обеих групп. Критерием неэффективности НХТ являлось снижение онкомаркера СА-125 менее, чем на 50% от исходного уровня. По окончании этапа НХТ, средний уровень СА-125 достиг и был ниже порогового значения в исследуемой

группе ІЗС – $31,9(\pm 24,1)$ Ед/мл, в группе контроля данный показатель составил $68,7(\pm 35,4)$ Ед/мл.

В современной научной литературе имеются данные, что динамика изменений молекулярно-биологического спектра асцитической жидкости у больных серозным РЯ в ходе лечения может иметь прогностическую значимость в оценке эффективности противоопухолевой терапии. В нашем исследовании проводилась оценка уровня экспрессии 17 медиаторов воспаления в асците: ІЛ-1b, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF-a- до начала лечения, после завершения НХТ (на хирургическом этапе) у 20 больных серозным РЯ в группе ІЗС и у 20 больных в группе контроля.

До начала лечения уровни указанных ЦК у всех больных, включенных в исследование, были выше их значений, полученных после НХТ. Данная тенденция была характерна для больных обеих групп.

Отдельного внимания заслуживает группа цитокинов - ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, Nu G-CSF, Nu-MCP, Nu MIP-1b, Nu TNF-a- ввиду того, что их значения до начала терапии колебались в более высоких пределах от 20 нг/мл (MIP-1b) и выше. Наиболее высокие уровни экспрессии в обеих группах среди всех ЦК регистрировали у MCP: в группе ІЗС – $818,8\pm 1,7$ нг/мл, в группе контроля – $850,9\pm 1,3$ нг/мл. После завершения НХТ их уровень экспрессии снизился в группе ІЗС до $160,6\pm 2,3$ нг/мл, в контрольной группе до $540,9\pm 1,7$ нг/мл. Вероятно, это обусловлено тем, что MCP рекрутирует моноциты, Т-клетки памяти и дендритные клетки в места воспаления, а при асцитной форме серозного РЯ наблюдается одномоментная обширная опухолевая диссеминация. Помимо MCP, аналогично результатам, описанным в работах зарубежных исследователей, мы регистрировали значимо высокие уровни экспрессии в асцитической жидкости ІЛ-6 и ІЛ-8 до НХТ, но, в дополнении к уже имеющимся данным мировой литературы, мы также смогли измерить уровень и их экспрессии в асцитической жидкости после НХТ (забор проводили на хирургическом этапе).

Стоит отметить, что в группе ИЗС уровень ИЛ-6 до начала НХТ составил $90,1 \pm 1,6$ нг/мл, в контрольной группе $90,0 \pm 1,2$ нг/мл. После завершения НХТ в группе ИЗС уровень его экспрессии снизилась более существенно до $26,7 \pm 2,1$ нг/мл, чем в группе контроля до $78,3 \pm 1,1$ нг/мл.

Уровень ИЛ-8 до НХТ в группе ИЗС составил $309,6 \pm 1,5$ нг/мл, в группе контроля – $307,5 \pm 1,3$ нг/мл, после НХТ было зарегистрировано снижение его уровня до $69,0 \pm 1,2$ нг/мл в группе ИЗС и до $201,0 \pm 1,0$ нг/мл в контрольной группе. Анализ корреляции между уровнями онкомаркера СА-125 и цитокинов (из группы с наибольшей их экспрессией в асците больных РЯ, включенных в исследование) указал на слабую положительную корреляцию в обеих группах для ИЛ-6, ИЛ-8 и слабую отрицательную корреляцию с МСР.

Так, коэффициент корреляции для ИЛ-6 и СА-125 в группе ИЗС составил 0,4, а в контрольной группе был равен 0,3. Коэффициент корреляции между уровнем экспрессии МСР и уровнем СА-125 в группе ИЗС составил 0,12, в контрольной группе – 0,18. Коэффициент корреляции между уровнем экспрессии ИЛ-8 и СА-125 в группе ИЗС составил 0,28, в группе контроля – 0,26.

Таким образом, по результатам исследования данных за наличие выраженной корреляции между онкомаркером СА-125 и ИЛ-6, ИЛ-8, МСР получено не было, возможно, это было обусловлено небольшой выборкой в группах исследования.

Оценка ответа опухоли после НХТ проводилась по шкале RECIST (версия 1.1), согласно которой полный ответ опухоли – это исчезновение всех видимых очагов ЗНО; частичный ответ – это уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%; стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30% ; прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов. Кроме того, проводилась оценка резектабельности опухоли до и после НХТ с использованием выше обозначенной балльной системы путем расчета индекса перитонеального канцероматоза (PCI). Анализ результативности НХТ проводился с использованием МРТ, МСКТ и эхографии.

Эхография органов малого таза проводилась всем 168 пациенткам, включенным в исследование, на 1-м этапе их первичного обращения для оценки текущей клинической ситуации. Средний размер опухолево-измененных яичников составил $85\pm 42,6$ мм в группе ИЗС и варьировал от 50 мм до 280 мм, в контрольной группе $82\pm 38,5$ мм и варьировал от 48 мм до 275 мм. У всех пациенток в брюшной полости и малом тазу имелась свободная жидкость в среднем объеме от 500 ± 135 мл в группе ИЗС и от 510 ± 140 мл в группе контроля, а ее объем варьировал от 200 мл до 6000 мл в обеих группах. С учетом особенностей УЗ-характеристики структуры все первичные опухоли при асцитной форме серозного РЯ III стадии в нашем исследовании можно было подразделить на следующие типы:

1) **кистозный тип** опухоли характеризовался преобладанием в ее структуре кистозного компонента, с перегородками различной толщины и протяженности, жидкостный компонент был представлен мелкодисперсной взвесью или анэхогенным содержимым, контуры опухоли неровные, бугристые. Среди больных в исследуемой группе ИЗС данный тип опухоли был выявлен в 23,8% наблюдений (21 пациентка), в контрольной группе в 22,5% (18 наблюдений);

2) **кистозно-солидный тип** опухоли при РЯ характеризовался преобладанием кистозного или солидного компонента в ее структуре, с локусами усиленного патологического кровотока в солидном компоненте опухоли, с неровными бугристыми контурами. Кистозный компонент был представлен мелкодисперсной взвесью или анэхогенным содержимым, а солидный компонент – с пристеночной локализацией и по контурам перегородок, в ряде случаев наблюдалось его разрастание по поверхности капсулы опухоли. В обеих исследуемых группах данный тип опухоли встречался наиболее часто: в группе ИЗС в 61,6% наблюдений (54 пациентки), в группе контроля в 66,3% наблюдений (53 пациентки);

3) **солидный тип** опухоли характеризовался преимущественно гипоэхогенной (солидной) зоной с неровными бугристыми контурами, с наличием множественных локусов высокорезистентного кровотока и, зачастую, выполняла всю структуру яичника, выходя за его пределы. Данный тип опухоли встречался реже

остальных, в исследуемой группе ІЗС – у 13 пациенток (14,8%), в группе контроля – у 9 пациенток (11,3%).

Для оценки резектабельности опухоли путем расчета индекса РСІ после эхографии всем больным с асцитной формой серозного РЯ ІІІ обеих групп проводили МР-исследование органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением (44 пациенткам из группы ІЗС (50% наблюдений) и 40 пациенткам из контрольной группы (50% наблюдений)) и МСКТ с контрастом аналогичных выше указанных анатомических зон (44 пациенткам (50% наблюдений) из группы ІЗС и 40 пациенткам (50% наблюдений) из группы контроля). Точное определение индекса РСІ на дооперационном этапе у больных с асцитной формой серозного РЯ ІІІ стадии позволяет снизить число неоправданных хирургических вмешательств, таких как пробные лапаротомии.

По данным МРТ органов малого таза средний размер опухолево-измененных яичников составил $80\pm 40,5$ мм в группе ІЗС и варьировал от 50 мм до 290 мм, в контрольной группе – $84\pm 38,5$ мм и варьировал от 50 мм до 295 мм, у всех пациенток в брюшной полости и малом тазу имелась свободная жидкость в среднем объеме от 450 ± 50 мл в группе ІЗС и в контрольной группе от 420 ± 40 мл, ее объем варьировал 150 мл до 6500 мл в обеих группах.

МР-характеристика большинства первичных опухолей серозного РЯ в обеих группах были представлены кистозно-солидной структурой с преобладанием того или иного компонента: в группе ІЗС – в 61,4% наблюдений (27 пациенток), в группе контроля – в 65% наблюдений (26 пациенток).

МСКТ органов малого таза и брюшной полости было проведено тем больным, включенным в исследование, которым МРТ не проводилось: в группе ІЗС их количество составило 44 пациентки (50%), в контрольной группе – 40 пациенток (50% наблюдений).

По данным МСКТ органов малого таза и брюшной полости средний размер опухолево-измененных яичников в группе ІЗС составил $82\pm 37,3$ мм, а в контрольной группе – 85 ± 30 мм. В обеих группах преобладала кистозно-солидная структу-

ра первичной опухоли серозного РЯ: в группе ІЗС в 61,4% наблюдений (27 пациенток), в группе контроля – в 60% наблюдений (24 пациентки).

После 2-3 курсов НХТ(медиана 2 курса) была проведена сравнительная оценка размеров выявленных первичных опухолей РЯ и их вторичных очагов (мтс), оценка изменения их структуры, расчет РСІ был произведен повторно.

После НХТ в обеих группах регистрировали уменьшение размеров всех опухолевых очагов, вне зависимости от структуры опухоли и исчезновение асцита, уменьшение толщины брюшины.

Индекс перитонеального канцероматоза (РСІ) до начала НХТ по результатам эхографии органов малого таза и брюшной полости колебался в обеих группах от 18 до 32 баллов, среднее значение не имело достоверных отличий и составило $29,8 \pm 1$ балл в группе ІЗС и $30,3 \pm 1$ балл в контрольной группе.

После завершения НХТ в исследуемой группе ІЗС среднее значение РСІ по результатам эхографии снизился и был равен 17 ± 1 балл, в группе контроля – среднее РСІ = 18 ± 1 баллов.

По данным МРТ РСІ до начала НХТ составил $28,5 \pm 1,5$ балла в группе ІЗС и $29,2 \pm 2,0$ балла в контрольной группе.

После НХТ в обеих группах по данным МРТ мы регистрировали уменьшение РСІ в группе ІЗС до $16 \pm 1,3$ балла и в контрольной группе до $17,2 \pm 2,1$ балла.

По данным МСКТ: РСІ до начала НХТ в группе ІЗС составил 28 ± 2 балла и после НХТ $16 \pm 1,4$ балла, а в контрольной группе до начала НХТ РСІ составил $29,3 \pm 1,3$ балла, после НХТ – $17,5 \pm 2,1$ балла.

Основываясь на данных, полученных выше обозначенными методами лучевой диагностики, после НХТ у больных РЯ «частичный ответ» – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30% – регистрировали преимущественно среди пациенток в группе, дополнительно принимавших препарат ІЗС, в 30,7% (27 пациенток) наблюдений, а в группе контроля данный показатель не превышал 10% (8 пациенток) ($P = 0,11$).

«Стабилизацию заболевания», согласно шкале RECIST (версия 1.1) – это уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага менее 30%, фиксирова-

ли в обеих группах: в группе ІЗС – в 69,3% наблюдений (61 пациентка), в группе контроля – в 90% наблюдений (72 пациентки) ($P = 0,09$).

Клиническим проявлением эффективности НХТ стало исчезновение асцита, уменьшение опухолевых очагов в размерах, их меньшая диссеминация, что позволило следующим этапом выполнить операцию в наиболее полном объеме и снизить риск послеоперационных осложнений.

После интерпретации данных лучевой диагностики, морфологической верификации диагноза путем цитологического исследования асцитической жидкости (полученной после пункции через задний свод влагалища или лапароцентеза) или патолого-анатомического исследования биопсийного материала (полученного при диагностической лапароскопии) была произведена оценка чувствительности и специфичности эхографии, МРТ, МСКТ при обнаружении опухолевых метастазов в различные области и расчета индекса РСІ при сравнительном анализе полученных данных после НХТ с интраоперационными данными на этапе интервальной циторедуктивной операции.

Согласно полученным результатам, МРТ обладает большей чувствительностью (77,2%), чем МСКТ (75,1%) и эхография (60,3%) в диагностике имплантационных метастазов по серозной оболочке тонкой кишки, по брыжейке тонкой кишки (МРТ – 78,1%, МСКТ – 71,3%, эхографии – 61,1%), по капсуле печени (МРТ – 70,3%, МСКТ – 64,3%, эхографии – 55,2%), однако специфичность МРТ метода ниже (72%), чем при МСКТ (75,6%) и при эхографии (65%) – в диагностике имплантационных метастазов по серозной оболочке тонкой кишки, по брыжейке тонкой кишки (МРТ – 72,1%, при МСКТ – 85,4%, при эхографии – 68,4%), по капсуле печени (МРТ – 64,2%, МСКТ – 82%, эхография – 59,1%).

На операционном этапе был проведен расчет РСІ: в группе ІЗС интраоперационный РСІ составил 17 ± 1 балл, в группе контроля – 18 ± 1 балл.

Анализ полученных результатов показал, что наибольшую точность в оценке резектабельности опухоли на основе расчета РСІ имеет МРТ с контрастным усилением (91%), чуть менее информативно МСКТ с контрастным усилением

(89,9%) и наименьшей информативностью для определения индекса перитонеального канцероматоза обладает эхография – 78%.

Логичным следствием проведенной НХТ в исследуемых группах больных, принимавших ИЗС и в контрольной группе, стала техническая возможность выполнения циторедуктивной операции в наиболее оптимальном стандартном объеме. Под этим определением отечественные и международные протоколы подразумевают экстирпацию матки с придатками, резекцию большого сальника и всевозможных видимых проявлений злокачественного опухолевого процесса.

Учитывая значимую прогностическую роль размера остаточной опухоли, зачастую определяющую безрецидивную и общую продолжительность жизни, нами был проведен анализ объема выполненной операции в исследуемых группах больных.

Среди больных, принимавших препараты ИЗС, полную макроскопическую резекцию (размеры остаточной опухоли не визуализируются) удалось выполнить у 70 пациенток (в 79,5% случаев), в контрольной группе – у 56,3% – 45 пациенткам ($P = 0,078$).

Число больных с размером остаточной опухоли более 1 см оказалось наибольшим – в группе контроля – 11,3% (6 человек), и таких пациенток не было в группе, принимавших дополнительно препарат ИЗС ($P = 0,062$).

Лучшие результаты лечения после хирургического этапа отождествлялись с проведением НХТ в сочетании с заблаговременным приемом препаратов ИЗС, что в полной мере укладывалось в рамки представленной концепции патогенеза РЯ.

Завершающим этапом первичной комбинированной терапии РЯ стало проведение АХТ по схемам 1-й линии, таксан- и платиносодержащими препаратами (ТР, ТС).

Число курсов зависело от индивидуальных клинико-лабораторных характеристик больных (размера остаточной опухоли, уровня онкомаркера СА-125, общего состояния и лабораторно-диагностических тестов); медиана числа курсов АХТ в обеих исследуемых группах составила 6 курсов.

Оценка эффективности терапии проводилась по критериям шкалы RECIST (версия 1.1) через 21 день после окончания последнего курса АХТ.

Высокая результативность проведенной терапии отмечалась в обеих исследуемых группах, тем не менее в группе больных, принимавших дополнительно к комбинированной терапии лекарственный препарат I3C, регрессия всех опухолевых очагов наблюдалась в 92,0% случаев (81 пациентка), в то время как в контрольной группе этот показатель составил 73,8% (59 пациенток), ($P = 0,052$).

Кроме того, у 10% – 8 пациенток – отмечалось прогрессирование на фоне проводимой платиносодержащей АХТ, все они входили в группу контроля, в группе I3C платинорефрактерность не развивалась ($P < 0,05$).

После завершения комбинированной терапии у больных с впервые выявленным серозным РЯ, помимо оценки ответа опухоли по шкале RECIST, немаловажное значение имело определение достигнутого уровня онкомаркера СА-125. Его показатель в большей мере служил прогностическим фактором, точкой отсчета для последующей регистрации отрицательной динамики течения заболевания. Стоит отметить, что РЯ является, чуть ли не единственным новообразованием, при котором ориентация на уровень опухолевого маркера является методом диагностики его прогрессирования.

Превышение достигнутого значения СА-125 без каких-либо выявленных клинических проявлений получило название «маркерный рецидив» и, по рекомендации большинства международных научно-исследовательских онкологических центров, не является причиной для возобновления ПХТ, а скорее служит для оценки длительности бесплатинового интервала и увеличения бдительности наблюдения за дальнейшим ведением пациентки.

Средний уровень онкомаркера СА-125 в обеих исследуемых группах после завершения комбинированной терапии был ниже общепринятого порогового значения – 35 Ед/мл: в группе I3C – 12,8 Ед/мл [$\pm 15,2$, 8–35], в группе контроля – 32,4 Ед/мл [$\pm 14,1$, 20–65].

Резюмируя опыт лечения РЯ в исследуемых группах, отметим, что применение препарата I3C заблаговременно до начала НХТ способствует повышению

ее эффективности, потенцируя мощный противовоспалительный эффект, выражающийся, помимо прочего, в исчезновении выпотной жидкости в брюшной и/или плевральной полостях, в нормализации уровня онкомаркера СА-125, организуя диссеминированный процесс и тем самым обеспечивая возможность к выполнению операции в условно-радикальном/полном объеме.

Поскольку летальность непосредственно по окончании стандартной комбинированной терапии при РЯ не превышает 0,5–1,0%, т. е. печальные исходы в определенной мере случайны, отдаленные результаты являются главным критерием для суждения об ее эффективности.

Метастатический рост распространенных от первичного процесса опухолевых клеток остается главной причиной смерти при злокачественных новообразованиях. В настоящее время правильнее говорить о длительной ремиссии, определенной в момент обследования, так как возможность проявления отдаленных метастазов практически остается вероятной в течение всей последующей жизни больной.

После завершения комбинированной терапии состояние больных РЯ во всех исследуемых группах регулярно мониторировалось: на протяжении 1-го года наблюдения ежемесячно выполнялось исследование онкомаркера СА-125 и ультрасонография органов малого таза, каждые 3–4 месяца в зависимости от случайного распределения больных по группам и с учетом клинической ситуации выполнялось ПЭТ-КТ, МРТ, МСКТ исследования; в период со 2-го по 3-й годы наблюдения все указанные обследования осуществлялись не реже одного раза в 3–4 месяца; далее – в 4-й и 5-й годы – с периодичностью один раз в 4–6 месяцев.

Раннее выявление рецидивов РЯ имеет важное значение ввиду представляющейся возможности своевременного начала противоопухолевого лечения, как лекарственного, так и повторной хирургической операции. Именно с данной целью проводится тщательное диспансерное наблюдение за больными РЯ, которые завершили комбинированную терапию.

Для диагностики прогрессирования РЯ в настоящее время, помимо измерения уровня онкомаркера СА-125 в сыворотке крови, широко применяют всевоз-

можные методы лучевой диагностики и их сочетание – УЗИ, рентгенографию, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ. Некоторые из них имеют ряд ограничений к применению, по поводу других – специалисты продолжают дискутировать относительно уровня их чувствительности и специфичности в отношении рецидивов РЯ.

Следуя указанному принципу наблюдения, в течение 60 месяцев (5 лет) из 168 больных РЯ, включенных в исследование, отрицательная динамика, расцененная как рецидив, была выявлена у 149 (88,7%) женщин: в группе, принимавших ИЗС, у 71 пациентки и у 78 пациенток в контрольной группе. Среди больных в группе ИЗС, безрецидивный период выживаемости (БРВ) был более продолжительным, его медиана составила 39,5 месяцев (95%-й ДИ 33,5–51,0 месяцев), а в контрольной группе – 22,0 месяца (95%-й ДИ 15,0–26,0 месяцев).

С учетом полученных данных о продолжительности БРВ, нам удалось проанализировать не только роль молекулярно-биологических опухолеассоциированных маркеров в сыворотке крови (СА-125) при ранней диагностике рецидивов, но и изучить прогностическую ценность ЦК в асцитической жидкости в этом аспекте.

В настоящее время не выявлено ни одного молекулярно-биологического маркера, который с высокой достоверностью на ранних этапах канцерогенеза способен верифицировать как первичный РЯ, так и его формирующийся рецидив. Наиболее широко применяемым с этой целью, особенно при серозном морфотипе РЯ, является онкомаркер СА-125, но он тоже не обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

В нашем исследовании чувствительность и специфичность при маркерной диагностике рецидива (СА-125) составила – 78,2% и 85%, соответственно.

Тем не менее, в современной практике имеется термин «маркерный рецидив», обозначающий превышение достигнутого пациенткой уровня СА-125 после окончания комбинированного лечения в двух измерениях с интервалом 2–3 недели без клинических признаков рецидива. Если после завершения комбинированного лечения первичного РЯ СА-125 не достиг порогового значения – 35 Ед/мл,

данная ситуация расценивается, как неблагоприятный прогностический фактор в отношении продолжительности жизни больных РЯ.

Аналогичную ситуацию (более короткий интервал БРВ), с учетом результатов нашего исследования, демонстрировали и сохраняющиеся высокие уровни экспрессии IL-6, IL-8, IL-10, MCP, G-CSF, TNF-а – но, в отличие от СА-125, они были более информативны уже после завершения НХТ (в асците, полученном интраоперационно).

Таким образом, сохраняющиеся высокие уровни экспрессии IL-6, IL-8, IL-10, MCP, G-CSF, TNF-а у больных в асците серозного РЯ III стадии, после НХТ свидетельствуют о более коротком интервале БРВ. Сохраняющиеся уровни онкомаркера СА-125, превышающие пороговое значение – 35 Ед/мл, после завершения НХТ также свидетельствовали, но с гораздо меньшей достоверностью, чем ЦК о более коротком интервале БРВ.

В настоящее время *сонография* является одним из самых широко используемых методов лучевой диагностики, безопасным и многократно производимым, что имеет важное значения для наблюдением за больными в короткие промежутки времени. Современный уровень техники позволяет объективно визуализировать рецидивную опухоль, ее структуру, конфигурацию, особенности кровотока и другие параметры.

При ранних рецидивах РЯ диагностическая ценность сонографии заключается, в первую очередь, в установлении начальных рецидивных проявлений в зоне малого таза.

По результатам, полученных нами данных размеры рецидивной опухоли серозного РЯ варьировали в диапазоне 5,0–125,0 мм ($36,3 \pm 21,7$ мм) в обеих группах, объем – от 0,5 см³ до 827,2 см³ ($247,5 \pm 195,3$ см³).

По УЗ-структуре локальные рецидивы РЯ в прикультевой зоне (в режиме В-сканирования) были разделены на три типа:

1) *солидный тип*, встречался наиболее часто в обеих группах – в группе ИЗС – у 51 пациентки с рецидивами РЯ (в 71,8% наблюдений), в группе контроля – у 52 пациенток, включенных в исследование (в 67% наблюдений). Рецидивная

опухоль локализовалась в прикультевой области имела неровные, четкие контуры, по структуре варьировала от гипоэхогенной до ихоэхогенной и изо-гипоэхогенной;

2) **кистозный тип** рецидивной опухоли РЯ характеризовался преобладанием в его структуре кистозного компонента: в группе ІЗС такой тип рецидива наблюдался у 12,7% больных (9 человек), в контрольной группе в 15,4% наблюдений (12 пациенток). Рецидивная опухоль РЯ при этом типе была округлой или неправильной формы с неровными контурами, преимущественно анэхогенной структурой, иногда с перегородками и с наличием эхогенной взвеси:

3) **кистозно-солидный тип** рецидивной опухоли РЯ характеризовался наличием преимущественно кистозно-солидного компонента – у 11 пациенток из группы ІЗС – 15,5% и в контрольной группе у 15 пациенток – 19,2%, с четкими неровными контурами, с преобладанием или солидного, или кистозного компонента. Таким образом, базисом для постановки диагноза рецидив РЯ является любое изменение в малом тазу – появление свободной жидкости и/или объемного образования в ходе динамического мониторинга за больными после завершения комбинированной терапии. При оценке васкуляризации рецидивных опухолей РЯ в режиме ЦДК и ЭДК кровотока регистрировался не во всех наблюдениях, а его интенсивность была неодинаковой. Большая часть рецидивных опухолей РЯ не имели кровотока в группе ІЗС – у 43 пациенток – в 60,6% наблюдений и в контрольной группе у 41 пациентки – в 61,6% наблюдений; имели скудный кровоток – в группе ІЗС – у 11 пациенток – в 15,5% наблюдений, в группе контроля – у 11 пациенток – в 25,6% наблюдений; гиперваскуляризация опухолевого очага была выявлена у 17 пациенток в группе ІЗС – в 23,9% наблюдений, в контрольной группе – у 26 пациенток, в 33,3% наблюдений. Следующим этапом, проводилось изучение характера васкуляризации в зависимости от типа рецидивных опухолей РЯ. Аваскулярные варианты и варианты с умеренным кровотоком наблюдались при солидных и кистозных типах рецидивных опухолей РЯ, что указывает, вероятно, на меньшую эффективность ХТ, чем у пациенток с умеренным и выражен-

ным кровотоком рецидивных опухолей РЯ, преимуществом для таких типов рецидивов РЯ будет хирургическое лечение.

Таким образом, являясь классическим методом мониторинга после завершения комбинированной терапии РЯ, сонография дает возможность обнаружить ранние признаки рецидива в малом тазу и определить наиболее эффективную тактику дальнейшей ведения: или ХТ, или хирургическое лечение. Не смотря на эффективность эхографии при верификации рецидивных опухолей в прикультевой области и малом тазу, РЯ имеет достаточно широкий спектр зон проявления рецидивной болезни и не ограничен только указанными локализациями. Данный факт требует применения лучевых методов диагностики, которые могли бы одновременно давать информацию о всех анатомических зонах. Современная *ПЭТ-КТ* позволяет это сделать.

Изучая информативность метода при выявлении опухолевых очагов в разных анатомических зонах у пациенток с подозрением на отдаленные рецидивы серозного РЯ, мы убедились в возможностях *ПЭТ-КТ* достаточно эффективно решать эту задачу: чувствительность метода зависит от метаболической активности опухоли, что позволяет выявлять опухолевые очаги размерами от 0,7 мм и вовремя скорректировать план лечения пациента, кроме того, метод можно использовать на регулярной основе в целях мониторинга – 1 раз в 4 месяца.

В наших исследованиях *ПЭТ-КТ* использовалось на регулярной основе в группе *ИЗС* – у 30 (34,1%) пациенток в 1-й год наблюдения (медиана (M_1) = 3), у 29 (34,1%) пациенток во 2-й год наблюдения ($M_2=3$), у 24 (30,3%) пациенток в 3-й год наблюдения ($M_3 = 3$), у 20 (30,8%) пациенток в 4-й год наблюдения ($M_4 = 2$) , у 20 пациенток (33,3%) в 5-й год наблюдения ($M_5 = 2$) и в контрольной группе – у 30 (37,5%) пациенток в 1-й год наблюдения ($M_1 = 3$), у 23 (38,98%) пациенток во 2-й год наблюдения ($M_2 = 3$), у 20 (43,5%) пациенток в 3-й год наблюдения ($M_3 = 3$), у 16 (50%) пациенток в 4-й год наблюдения ($M_4 = 2$), у 15 (51,7%) пациенток в 5-й год наблюдения ($M_5 = 2$).

Остальным пациенткам с целью мониторинга и/или уточнения характера рецидива РЯ после эхографии проводилось МРТ органов малого таза, брюшной

полости с контрастным усилением, МСКТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки с контрастированием, а в некоторых клинических случаях после ПЭТ-КТ выполнялось МРТ интересующей анатомической области или, наоборот, после МРТ выполнялось ПЭТ-КТ всего тела.

Так МРТ органов малого таза с контрастным усилением в группе I3C в 1-й год наблюдения было выполнено 45 (51,1%) пациенткам ($M_1 = 3$), во 2-й год наблюдения 43 (50,6%) пациенткам ($M_2 = 3$), в 3-й год наблюдения 48 (60,8%) пациенткам ($M_3 = 3$), в 4-й год наблюдения 35 (53,8%) пациенткам ($M_4 = 2$), в 5-й год наблюдения 32 (53,3%) пациенткам ($M_5 = 2$); в группе контроля - в 1-й год наблюдения у 31 пациентки (44,3%) ($M_1 = 3$), во 2-й год наблюдения у 31 (52,5%) пациентки ($M_2 = 3$), в 3-й год наблюдения у 40 (86,96%) пациенток ($M_3 = 3$), в 4-й год наблюдения у 12 (37,5%) пациенток ($M_4 = 2$), в 5-й год наблюдения у 16 (55,2%) пациенток ($M_5 = 2$).

Комплекс проведенных исследований по итогу 5-летнего периода наблюдения позволил выявить рецидив серозного РЯ в 80,0% наблюдений (у 71 пациентки) в группе I3C и в 81,8% (у 72 пациенток) в контрольной группе.

Необходимо обратить внимание, что при системной анализе полученных нами данных на первом месте по численности оказались рецидивные очаги в прикультевой области, которые составили 84,5% (60 пациенток) в группе I3C и 66,7% (32 пациентки) в группе контроля, на втором и третьем месте по частоте поражения идут лимфатические узлы (тазовые и парааортальные) – 71,8% (51 пациентка) в группе I3C и 65,3% (51 пациентка) в группе контроля, а также париетальная брюшина таза – 67,6% (48 пациенток) в группе I3C и 64,1% (50 пациенток) в контрольной группе. Достаточно часто имеет место поражение капсулы печени (2,8% (2) в группе I3C и 15,4% (12 пациенток) в контрольной группе и мезотелиального покрова диафрагмы (4,2% (3 пациентки) в группе I3C и 15,2% (12 пациенток) в группе контроля.

В группе пациенток, принимавших I3C, проблема прогрессирования РЯ была связана в большей степени с последующим развитием заболевания в прикультевой зоне (культя влагалища, брюшина прикультевой зоне, поражение лимфати-

ческих узлов (тазовых и парааортальных), париетальной брюшины таза). В группе контроля помимо области малого таза выявлялись и отдаленные метастазы в паренхиме печени, мезотелиальном покрове диафрагмы, надключичных, поддиафрагмальных, паховых лимфатических узлах, головном мозге и т. п. Среди больных, в группе принимавших препараты ИЗС, такие случаи были единичными.

Основываясь на данных, полученных вышеуказанными лучевыми методами диагностики стоит отметить, что большая часть выявленных рецидивов наблюдалась в диапазоне от 3 мес. до 3 лет. Однако рецидивные опухоли яичников возникали спустя 3 года и более лет после завершения комбинированного лечения.

Безасцитный вариант прогрессирования РЯ преобладал среди больных, как принимавших препарат ИЗС, у 65 пациенток – 91,5%, так и в группе контроля – в 60,3% наблюдений (у 47 пациенток). В группе ИЗС число асцитных форм РЯ, составляющих до лечения 100%, сократилось при прогрессировании до 8,5% (6 пациенток), соответственно. В группе контроля их частота также снизилась, но не столь значительно со 100% до 39,7% (31 пациентка), соответственно. Такой характер прогрессирования обуславливал дальнейшее более благоприятное, менее агрессивное течение заболевания ($P < 0,05$).

Обобщая полученные данные, мы условно разделили характер прогрессирования РЯ на локализованные и распространенные варианты.

К локализованным формам прогрессирования были отнесены случаи дальнейшего метастазирования в регионарные лимфоузлы, продолженного роста опухоли в малом тазу и отсутствие асцита; к распространенным формам – все остальные случаи. Полученные данные позволили оценить динамику уменьшения числа распространенных (диссеминированных) форм прогрессирования РЯ: в группе ИЗС локализованные формы рецидива наблюдались у 80,3% (57 пациенток), а в контрольной группе, наоборот, число локализованных форм прогрессирования РЯ встречалось реже, чем число диссеминированных форм, отличие было не столь значительным и составило 10,3% (8 пациенток). ($P_{гр.ИЗС} = 0,067$, $P_{гр.контроля} = 0,062$). (Рисунок 36).

Такие больные РЯ с локализованными формами прогрессирования, при условии длительного безрецидивного периода (более 6 месяцев) после радикального объема предыдущей операции (без макроскопически определяемой опухоли) и удовлетворительного общего состояния рассматривались как кандидаты на проведение повторных циторедуктивных вмешательств.

Число больных с прогрессированием РЯ и возможностью продолжить ХТ таксан- и платиносодержащими химиопрепаратами по схемам 1-й линии в группе ИЗС составило 91,5% – 65 пациенток, в контрольной группе количество таких пациентов составило 75,6% – 59 человек.

Случаи платинорезистентного РЯ, среди больных принимавших препарат ИЗС, были единичными и не превышали 3,1% (2 человека), а в контрольной группе данный показатель достигал 20,3% (12 пациенток), и соотносился с результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований ($P < 0,05$ для всех групп).

Такие больные РЯ с локализованными формами прогрессирования, при условии длительного безрецидивного периода (более 6 месяцев), полного объема предыдущей операции (без макроскопически определяемой опухоли) и удовлетворительного общего состояния рассматривались как кандидаты на проведение повторных циторедуктивных вмешательств.

В нашем исследовании удалось выделить пациенток с рецидивом РЯ в виде одного опухолевого очага, у которых проведение повторной операции оказалось целесообразной: в группе ИЗС – число больных, кому была выполнена повторная циторедуктивная операция по поводу прогрессирования РЯ составило 9 человек (12,7%) в, в группе контроля – 2 человека (2,6%),

Вся предложенная и подробно описанная выше терапия больных РЯ, все меры и усилия были направлены и содействовали достижению основной цели – максимальной продолжительности жизни пациентов.

Число больных с III стадией серозного РЯ, достигших пятилетнего рубежа продолжительности своей жизни, из 168 человек составило 53,0% (89 женщин). Большинство больных, перешагнувших порог пятилетнего наблюдения, принима-

ли дополнительно к стандартной терапии препарат ИЗС – 60 человек – 68,2%, в контрольной группе – 29 человек – 36,3%. ($P < 0,05$) (Рисунок 37).

Медиана 5-летней выживаемости оказалась равной 60,0 месяцам в группе ИЗС (95%-й ДИ 58,0–60,0 месяцев), в группе контроля – 44 месяца (95%-й ДИ 33,0–58,0 месяцев).

Логичным завершением исследовательской работы стала оценка общего состояния больных РЯ по шкале ECOG (ВОЗ) и качества жизни с использованием анкеты EORTC-QLQ-C30 версия 3.0.

В соответствии с рекомендациями ведущих онкологических международных и отечественных институтов в исследование были включены только те больные распространенным РЯ, чье общее состояние расценивалось не более чем 2 балла по шкале ECOG. Большинство пациенток до начала терапии в обеих группах не отмечали каких-либо изменений в повседневной жизни (0 баллов) или говорили о незначительных симптомах (1 балл), вынуждающих их менять свой распорядок дня. Повторная оценка общего состояния больных РЯ по шкале ECOG проводилась не ранее, чем через 3 недели после завершения стандартной терапии в обеих группах. Число больных с удовлетворительным статусом по ECOG (0–2 балла) среди принимавших препарат ИЗС и в контрольной группе оставалось относительно высоким: в группе ИЗС – 85 пациенток – 96,5% , в группе контроля – 68 пациенток – 85%. Для некоторых пациенток стало необходимо пребывать более половины дневного времени в постели (3 балла): в группе ИЗС – 3 пациентки – 3,4%, в группе контроля – 12 пациенток – 15%. Положение таких больных РЯ после окончания лечения было обусловлено, преимущественно, совокупностью соматических факторов ($p = 0,085$), индивидуальным клиническим течением заболевания ($p = 0,077$), а также не столь отдаленным послеоперационным периодом ($p = 0,061$) и побочными эффектами ПХТ ($p = 0,047$) (расчет произведен путем многофакторного анализа). По истечению установленных сроков исследования, 60 месяцев (5 лет), общее состояние больных РЯ было определено вновь.

Среди пациентов, принимавших препараты ИЗС, чаще встречались те, чье общее состояние и двигательную активность удавалось оценить лучшими (мень-

шими) баллами 0–2 по шкале ECOG: в группе ИС – 55 пациенток – 91,6%, в группе контроля – 20 пациенток – 69,0%.

Наоборот, в группе ИС и в группе контроля – число больных, вынужденных находиться большую часть дня в постели (3 балла), составило – 5 человек – 8,3% и 8 человек – 27,6%, соответственно, 1 пациентка из контрольной группы была не способна к самообслуживанию (4 балла) – 3,4%, в группе ИС – таких пациенток не было.

Данная тенденция к улучшению общего состояния (performance status) пациентов ассоциирована с более длительным периодом до прогрессирования ($p = 0,034$) и объемом первичной циторедуктивной операции ($p = 0,031$), а также локализованным безасцитным характером рецидивов РЯ ($p = 0,041$), если оно имело место быть. Число проведенных курсов ПХТ ($p = 0,091$) не оказало ожидаемого значимого достоверного влияния на отдаленную оценку состояния больных РЯ (по результатам многофакторного анализа).

Оценка качества жизни проводилась путем использования вопросника, разработанного Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC), EORTC QLQ-C30 версия 3.0. Результаты проведенного анкетирования не продемонстрировали отсутствие достоверного различия качества жизни во всех исследуемых группах на этапе включения в исследования и после завершения первичной комбинированной терапии.

После окончания лечения по истечению сроков исследования (через 60 месяцев) лучшую субъективную оценку по большинству параметров, включая общее состояние здоровья (QoL) имели пациенты, принимавшие препарат ИС.

Наиболее часто во всех группах больные РЯ указывали на бессонницу (максимальное число баллов в группе сравнения – $56,9 \pm 29,6$ ($p = 0,53$)), усталость (максимальное число баллов в группе сравнения – $38,3 \pm 20,9$ ($p = 0,83$)) и снижение аппетита (максимальное число баллов в группе сравнения – $43,5 \pm 26,3$ ($p = 0,42$)). Средний показатель, характеризующий отношение к состоянию своего здоровья, был наиболее оптимистичен среди больных РЯ в группе ИС – $57,9 \pm 20,5$ ($p = 0,65$), и более пессимистичен в группе контроля – $42,8 \pm 16,5$ ($p = 0,03$).

Затруднения в общении с близкими, друзьями, эмоциональную подавленность отмечали больные во всех группах: максимальное число баллов, свидетельствующее о более благоприятном состоянии, регистрировалось в группе ІЗС – $57,4 \pm 18,9$ ($p = 0,49$), минимальное значение отмечались в группе контроля – $47,2 \pm 13,4$ ($p = 0,04$).

Таким образом, по истечению установленных сроков исследования, 60 месяцев (5 лет), среди пациенток, принимавших препарат ІЗС, удалось оценить лучшими баллами не только общее состояние (performance status) и двигательную активность по шкале ECOG, но и получить более благоприятную субъективную оценку по большинству параметров вопросника о качестве жизни – EORTC-QLQ-C30 версия 3.0.

Все вышесказанное позволяет рекомендовать препарат ІЗС к длительной сопутствующей и поддерживающей терапии больных РЯ, непосредственно сразу после верификации диагноза и в пролонгированном режиме, после завершения стандартного комбинированного лечения.

ВЫВОДЫ

1. В процессе НХТ в асцитической жидкости у больных серозным РЯ III стадии в исследуемых группах выявлено снижение уровня экспрессии всех исследуемых цитокинов. Наиболее существенно – в группе ИЗС: IL-6 на 70,4% (Δ IL-6 = 63,4), IL-8 на 77,7% (Δ IL-8 = 240,6), IL-10 на 59,8% (Δ IL-10 = 25,6), G-CSF на 69,5% (Δ G-CSF = 32,8), Hu-MCP на 80,4% (Δ MCP-1 (MCAF) = 658,2), Hu TNF-а на 44,1% (Δ TNF-а = 14,9) ($p < 0,05$). Динамика снижения уровней экспрессии указанных цитокинов обратно пропорциональна безрецидивной продолжительности жизни, что позволяет их расценивать как наиболее значимые прогностические молекулярно-биологические маркеры эффективности НХТ.

2. Анализ полученных результатов показал, что эффективность НХТ у больных асцитной формой серозного РЯ III стадии по шкале RECIST версии 1.1 в виде уменьшения суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30% («частичный ответ») регистрировали в 30,7% преимущественно среди пациенток, дополнительно принимавших препарат ИЗС, в контрольной группе данный показатель не превышал 10% ($P = 0,11$). Точность в оценке резектабельности опухоли на основе расчета перитонеального индекса канцероматоза составил 91% по данным МРТ, что превосходит показатели МСКТ – 89,9% и эхографии – 78%. Чувствительность МРТ составила 77,2%, МСКТ – 75,1% и эхография – 60,3% в диагностике имплантационных метастазов в брюшной полости. Однако специфичность МРТ метода ниже, чем МСКТ и эхографии, соответственно, 72%, 75,6% и 65%.

3. У пациенток с асцитной формой серозного РЯ III стадии после различных вариантов комбинированной терапии (с применением ИЗС-содержащего препарата и без него) число диссеминированных форм прогрессирования РЯ, сопровождающихся асцитом, составило 8,5% в группе ИЗС и 39,7% в группе контроля. Приоритетным лучевым методом диагностики (по сравнению с МРТ, КТ, эхографией) для данного типа прогрессирования являлось ПЭТ-КТ (чувствительность ПЭТ-КТ составила 91% против 79% (МРТ) и 75% (МСКТ), и 62,4% (эхография); специфичность ПЭТ-КТ составила 88% против 84% (МРТ) и 78% (МСКТ), и 71,3% (эхография), соответственно). Число локальных форм прогрессирования, в виде

продолженного роста опухоли в малом тазу, преобладало у 80,3% пациенток в группе IЗС и было наименьшим – 19,7% в контрольной группе ($p < 0,05$) В этом случае предпочтительным методом лучевой диагностики являлось МРТ (чувствительность МРТ составила 89,7%, против 87,1%, 85,1% и 69,9% – по данным ПЭТ-КТ, МСКТ и эхографии, соответственно; специфичность МРТ составила 84,1%, против 80,5%, 79,2%, 72,7% – по данным ПЭТ-КТ, МСКТ, эхографии, соответственно).

4. Пятилетняя общая выживаемость в группе пациенток на фоне применения IЗС-содержащего препарата была выше, чем в контрольной группе и составила 68,2% и 36,3%, соответственно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования РЯ в группе IЗС составила 39,5 месяцев, в группе контроля она была минимальной – 22 месяца.

5. Применение препарата IЗС в составе комплексного лечения серозного РЯ III стадии способствует повышению качества жизни по шкале ECOG–ВОЗ: по истечению 60 месяцев в группе IЗС ECOG 0–2 балла регистрировали у 91,6% пациенток, а в группе контроля – у 69,0%; по опроснику EORTC-QLQ-C30 версии 3.0: средний показатель, характеризующий отношение к состоянию своего здоровья, был наиболее оптимистичен среди больных в группе IЗС – $57,9 \pm 20,5$ ($p = 0,65$), и более пессимистичен в группе контроля – $42,8 \pm 16,5$ ($p = 0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае отсутствия значимой динамики снижения уровня экспрессии цитокинов IL-6, IL-8, IL-10, Hu-MCP и Hu G-CSF, TNF-а в асците у больных серозным РЯ III стадии можно судить о неблагоприятном течении заболевания с высоким риском дальнейшей диссеминации опухолевого процесса, что обуславливает преимущества мониторинга за такими больными с применением ПЭТ-КТ для своевременной верификации экстраплевальных рецидивов; при локальных рецидивах – информативнее МРТ с контрастным усилением.

2. Для оценки резектабельности опухоли на основе расчета индекса перитонеального канцероматоза (PCI) оптимально применять МРТ (превосходит МСКТ и эхографию), что позволяет снизить число пробных лапаротомий.

3. С целью повышения эффективности комбинированного лечения III стадии серозного РЯ целесообразно применение препарата I3C в качестве сопроводительной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АХТ – адьювантная полихимиотерапия
БРВ – безрецидивная выживаемость
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КТ (МСКТ) – компьютерная томография (мультиспиральная)
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НХТ – неоадьювантная полихимиотерапия
ОСК – опухолевая стволовая клетка
ПХТ – полихимиотерапия
ПЭТ (ПЭТ-КТ) – позитронно-эмиссионная томография (совмещенная с компьютерной томографией)
РМЖ – рак молочной железы
РПЖ – рак предстательной железы
РФП – радиофармпрепарат
РШМ – рак шейки матки
РЯ – рак яичников
СК – стволовая клетка
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ – химиотерапия
ЦК – цитокины
AhR – арилкарбоновые рецепторы
CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
DIM – 3,3-дииндолилметан
EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат
EMT – эпителиально-мезенхимальный переход
EMT-фенотип – эпителиально-мезенхимальный фенотип
I3C – индол-3-карбинол
MET-фенотип – мезенхимально-эпителиальный фенотип
PCI – перитинеальный индекс канцероматоза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods./Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. [et al.] Int J Cancer. 2019 Apr 15. – № 144(8):1941-1953. – DOI 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.
2. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May./ Ferlay J, Siegel RL, [et al.] – № 71(3):209-249. – DOI 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России/под ред. Каприна А.Д., В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – 2020. – илл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5
4. Female genital tumours : WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. Edited by: Moch, Holger (2020). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
5. Нейштадт Э.Л. Опухоли яичника/ Э.Л.Нейштадт, И.Н. Ожиганова.–Спб.: Фолиант, 2014.–352с.
6. Ашрафян Л.А. Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза./Л.А.Ашрафян// Журнал акушерства и женских болезней.–2012.– Т.LXI № 4– С. 3-10.
7. Ашрафян Л. А. Рак яичников: новый взгляд и патогенетические варианты / Ашрафян Л.А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. и соавт./ Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2017. №1 (15). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-yaichnikov-novyy-vzglyad-i-patogeneticheskie-varianty> (дата обращения: 12.06.2021).
8. Shnaider P.V. New Insights into Therapy-Induced Progression of Cancer./ . Shnaider, P.V.; Ivanova, O.M.; Malyants, I.K.; [et al.]//Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 7872. <https://doi.org/10.3390/ijms21217872>
9. Dominiak A. Communication in the cancer microenvironment as a target for therapeutic interventions./ Dominiak, A.; Chelstowska, B.; Olejarz, W.; Nowicka, G. // Cancers 2020, 12, 1232.
10. Crow J. Exosomes as mediators of platinum resistance in ovarian cancer./ Crow, J.; Atay, S.; Banskota, S.; [et al.] // Oncotarget 2017, 8, 11917–11936.
11. Ашрафян Л.А. Современная онкология, молекулярная биология и перспективы эффективной терапии / Л.А. Ашрафян, В.И.Киселев –М.: Молодая гвардия, 2015.–96с.
12. Алешикова О.И. Оценка уровней цитокинов в асцитической жидкости при раке яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии. / Алешикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., и соавт.//Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 63-68

13. Corrado G. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer. *Expert Rev. Anti-cancer/ Corrado, G.; Salutati, V.; Palluzzi, E.; [et al.] // Ther. 2017, 17, 1147–1158.*

14. Корнеева И.А. Эволюция взгляда на маркерный рецидив рака яичников / И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова, Н. С. Сергеева // *Онкология. Журнал им.П.А.Герцена – 2013. – № 4. – С. 73–80.*

15. Charkhchi P. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)./ Charkhchi P., Cybulski C, Gronwald J, [et al.] // 2020. – № 12 (12). – P. 3730. Published 2020 Dec 11. – DOI 10.3390/cancers12123730*

16. Ford C.E. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment./ Ford CE, Werner B, Hacker NF, Warton K.//*Br J Cancer. 2020. – № 123(1). – P. 9-16. – DOI 10.1038/s41416-020-0875-x*

17. Lima C.A. Cytokines in peritoneal fluid of ovarian neoplasms. *Journal of Obstetrics and Gynaecology./ Lima C.A., Rodrigues S.S., Martins-Filho A. [et al.] //2020. V. 40, iss 3. – P. 401-405, – DOI 10.1080/01443615.2019.1633516*

18. Lima C.A. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis./ Lima C.A., Rodrigues S.S., Martins-Filho A. [et al.] // *Cancer Manag Res. 2018. – № 10. – P. 6685-6693. Published 2018 Dec 5. – DOI 10.2147/CMAR.S179189*

19. Hoogstad-van Evert J.S Peritoneal NK cells are responsive to IL-15 and percentages are correlated with outcome in advanced ovarian cancer patients. *Oncotarget. 2018. – № 9(78). – P. 34810-34820. Published 2018 Oct 5. – DOI 10.18632/oncotarget.26199*

20. Тарасова Т.А. Интерлейкин-6 и его рецептор в сыворотке крови больных опухолями и опухолеподобными поражениями костей. Диссертации к.б.н. по специальности ВАК 14.01.12 - онкологияю РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2010.С.167-194.

21. Генинг С.О. Стволово-подобные опухолевые клетки и провоспалительные цитокины в асцитической жидкости пациенток с раком яичников. *Клиническая лабораторная диагностика./ Генинг С.О., Абакумова Т.В., Антонеева И.И. и соавт. 2021. – № 66 (5). – P. 297-303. [https://DOI .org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-297-303](https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-297-303)*

22. Shender V.O. Proteome-metabolome profiling of ovarian cancer ascites reveals novel components involved in intercellular communication./ Shender V.O., Pavlyukov MS, Ziganshin RH, [et al.] // *Mol Cell Proteomics. 2014. – № 13(12). – P. 3558-3571. – DOI 10.1074/mcp.M114.041194*

23. N. Saini, X. Yang, Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, Volume 50, Issue 2, February 2018, Pages 133–143, [https://– DOI .org/10.1093/abbs/gmx106](https://doi.org/10.1093/abbs/gmx106)

24. Abu-Serie MM, El-Rashidy FH. In Vitro Collapsing Colon Cancer Cells by Selectivity of Disulfiram-Loaded Charge Switchable Nanoparticles Against Cancer Stem Cells. *Recent Pat Anti-*

cancer Drug Discov. 2017. – № 12(3). – P. 260-271. – DOI 10.2174/1574892812666170424144925. PMID: 28440205.

25. Liu H, Lv L, Yang K. Chemotherapy targeting cancer stem cells. Am J Cancer Res. 2015. – № 5(3). – P. 880-893. Published 2015 Feb 15.

26. Ашрафян Л. А. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. Онкология. / Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. и соавт. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. – № 4(3). – P. 73-81. [https:// DOI .org/10.17116/onkolog20154373-81](https://doi.org/10.17116/onkolog20154373-81)

27. Лагарькова, М.А. Молекулярная характеристика и генетические особенности плюрипотентных клеток человека и их производных : автореферат дис. д. б. н. : 03.02.07, 03.03.04 / Лагарькова М. А.; [Место защиты: Ин-т общ. генетики им. Н.И. Вавилова РАН]. - Москва, 2010. - 37 с.

28. Киселев, В. И. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсibilизации опухолей / В. И. Киселев, Е. Л. Муйжнек. - Москва : Димитрейд График Групп® , 2007. - 124, [3] с., [8] л. цв. ил. : ил.; 21 см.; ISBN 5-93620-037-X (В пер.)

29. Ашрафян Л.А. Современные принципы эффективной терапии рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы./ Ашрафян Л.А., Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л. и соавт. 2015. Т. 11. № 2. С. 68-75

30. Rizeq B. The Power of Phytochemicals Combination in Cancer Chemoprevention./ . Rizeq B, Gupta I, Plesanmi J, [et al.] // J Cancer. 2020 May 18. – № 11(15). – P. 4521-4533. – DOI 10.7150/jca.34374. PMID: 32489469; PMCID: PMC7255361.

31. Ашрафян Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов/Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйженек Е.Л. 2009г

32. Bloom A.J. Strain-specific altered nicotine metabolism in 3,3'-diindolylmethane (DIM) exposed mice./ Bloom AJ, Upadhyaya P, Kharasch ED. // Biopharm Drug Dispos. 2019 May. – № 40(5-6). – P. 188-194. – DOI 10.1002/bdd.2182. Epub 2019 May 20. PMID: 31016737; PMCID: PMC6594861.

33. Zhu P. 3,3'-Diindolylmethane modulates aryl hydrocarbon receptor of esophageal squamous cell carcinoma to reverse epithelial-mesenchymal transition through repressing RhoA/ROCK1-mediated COX2/PGE2 pathway./ Zhu P, Yu H, Zhou K, [et al.] // J Exp Clin Cancer Res. 2020 Jun 16. – № 39(1). – P. 113. – DOI 10.1186/s13046-020-01618-7. PMID: 32546278; PMCID: PMC7298755.

34. Сухих Г.Т., Некоторые усовершенствования лекарственной терапии рака яичников / Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и соавт. // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2019. № 1 (23). С. 6-15.

35. Semov A., Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys. Semov A, Iourtchenco L, Liu LF, [et al.] // Res Commun.* 2012 Jul 20. – № 424(1). – P. 45-51. – DOI 10.1016/j.bbrc.2012.06.062. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22727906.
36. Lee J. 3,3'-Diindolylmethane Inhibits TNF- α - and TGF- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer Cells. *Nutr Cancer.* 2019. – № 71(6). – P. 992-1006. – DOI 10.1080/01635581.2019.1577979. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31032639.
37. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-l...
38. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 239 с. ISBN 978-5-85502-255-1
39. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May. – № 41. – P. 3-14. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27743768.
40. Сухих, Г.Т. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака// Г.Т. Сухих, В.А. Солодкий, Л.А. Ашрафян и соавт.–М.: Молодая гвардия, 2011.–200с.
41. Люстик, А.В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии ранней диагностики рака яичников: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.12 / А.В. Люстик.–М., 2012.–123с
42. Герфанова Е. В. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы/ Герфанова Е. В., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б. и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-raka-yaichnikov-realnost-i-perspektivy-obzor-literatury> (дата обращения: 20.06.2021).
43. Menon U., Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial./ Menon U, Gentry-Maharaj A, [et al.] // *Lancet.* 2021 Jun 5. – № 397(10290). – P. 2182-2193. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)00731-5. Epub 2021 May 12. PMID: 33991479.
44. Васильев А.Н., Онкомаркеры Ca125, HE4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников./ Васильев А.Н., Красильников С.Э., Войцицкий В.Е. и соавт.// *Сибирский онкологический журнал.* 2015. – № 1(4). – P. 39-44.
45. Никогосян С.О., Прогностические модели в диагностике рака яичников./ Никогосян С.О., Загаштоков А.З., Левченко Н.Е. и соавт.// *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018. – № 14(2). – P. 82–9

46. Cancer Facts and Figures 2018: [электронный ресурс] //American Cancer Society. Режим доступа: URL: http://uacc.arizona.edu/sites/default/files/acs_2018.pdf (Дата обращения: 02.07.2020).
47. Бохман, Я.В. Лекции по онкогинекологии./ Я.В. Бохман.–М.: Медицинское информационное агентство, 2007.–304 с.
48. Гарин, А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX–и первом десятилетии XXI века./А.М.Гарин// Актуальные вопросы онкологии. Вестник РАМН.–2012–№3.–С. 32-36.
49. Козаченко, В.П. Клиническая онкология/под редакцией В.П. Козаченко.–М.: Бином, 2016.–424 с.
50. Чиссов, В.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание/ В.И. Чиссов–М.: ГЭОТАР-Медиа.–2016.–624с.
51. Урманчеева, А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей/ А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих – Спб. : Издательство Н-Л, 2012–С.5-31
52. Armstrong, D.K. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease/D.K. Armstrong//Oncologist.–2012.–7(suppl.5).–P.20–28.
53. Новикова Е.Г. Эффективность неоадьювантной химиотерапии при диссеминированном раке яичников /Е.Г. Новикова, Л.В. Болотина, И.А. Корнева // Вестник Московского онкологического общества. – 2004. – № 3. – С. 6.
54. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 May. – № 41. – P. 3-14. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27743768.
55. Trabert B., Ovarian Cancer Cohort Consortium (OCC3). Analgesic Use and Ovarian Cancer Risk: An Analysis in the Ovarian Cancer Cohort Consortium. / Trabert B, Poole EM, White E, [et al.]; //J Natl Cancer Inst. 2019 Feb 1. – № 111(2). – P. 137-145. – DOI 10.1093/jnci/djy100. PMID: 29860330; PMCID: PMC6376910.
56. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. Eur J Cancer Prev. 2017 Jan. – № 26(1). – P. 55-62. – DOI 10.1097/CEJ.0000000000000217. PMID: 26731563.
57. Онищенко, Г.Г. Первичная профилактика рака в условиях современной России. Сборник информационно-методических писем. О роли первичной профилактики рака в борьбе со злокачественными новообразованиями./ Г.Г. Онищенко, А.П. Ильницкий// Информационно-методическое письмо № 01/8979.–2011.–С.1–34.
58. Заридзе, Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей./ Д.Г. Заридзе– М.: ИМА-Пресс, 2009. – 224 с.

59. Ottevanger PB. Ovarian cancer stem cells more questions than answers. *Semin Cancer Biol.* 2017 Jun. – № 44. – P. 67-71. – DOI 10.1016/j.semcancer.2017.04.009. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28450177.
60. Ашрафян, Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) [Текст] / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев. - Москва : Димитрейд График Групп®, 2007. – 212 с. – ISBN 5-93620-035-3
61. Botesteanu D.A, Lee J.M, Levy D., Modeling the Dynamics of High-Grade Serous Ovarian Cancer Progression for Transvaginal Ultrasound-Based Screening and Early Detection. *PLoS One.* 2016 Jun 3. – № 11(6). – P. e0156661. – DOI 10.1371/journal.pone.0156661. PMID: 27257824; PMCID: PMC4892570.
62. Mathieu K., Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement./ Mathieu KB, Bedi DG, Thrower SL, [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Mar. – № 51(3). – P. 293-303. – DOI 10.1002/uog.17557. PMID: 28639753; PMCID: PMC5788737.
63. Ашрафян Л.А., Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек [и др.] // *Практическая онкология.* 2014. Т. 15. № 4. С. 186-195.
64. Чиссов В. И. Стволовые (клоногенные) клетки злокачественных опухолей: возвращаясь к полученным данным / Чиссов В. И., Сергеева Н. С., Свиридова И. К. и соавт.// *Российский биотерапевтический журнал.* 2006. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stvolovye-klonogennye-kletki-zlokachestvennyh-opuholey-vozvrashchayas-k-poluchennym-dannym> (дата обращения: 22.06.2021).
65. Capp JP. Cancer Stem Cells: From Historical Roots to a New Perspective. *J Oncol.* 2019. – № 2019. – P. 5189232. Published 2019 Jun 11. – DOI 10.1155/2019/5189232
66. Сергеева Н.С. Стволовые опухолевые клетки. Доклад. Вебинар. 2018г <https://nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2018/12/07.12.2018.pdf>
67. Testa U.,] Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells./ Testa U, Petrucci E, Pasquini L, [et al.] // *Medicines (Basel).* 2018. – № 5(1):16. Published 2018 Feb 1. – DOI 10.3390/medicines5010016
68. Kabakov A., Molecular Chaperones in Cancer Stem Cells: Determinants of Stemness and Potential Targets for Antitumor Therapy./ Kabakov A., Yakimova A, Matchuk O *Cells.* 2020. – № 9(4):892. Published 2020 Apr 6. – DOI 10.3390/cells9040892
69. Keyvani V. Ovarian cancer stem cells and targeted therapy./ Keyvani V, Farshchian M, Esmaili SA, [et al.] // *J Ovarian Res.* 2019 Dec 6. – № 12(1). – P. 120. – DOI 10.1186/s13048-019-0588-z. PMID: 31810474; PMCID: PMC6896744.

70. Сергеева Н.С. Стволовые опухолевые клетки. Доклад. Вебинар. 2018г <https://nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2018/12/07.12.2018.pdf>
71. Киселев В.И., 3,3-дииндолилметан-селективный ингибитор активности опухолевых стволовых клеток./ Киселев В.И., Алахов В.Ю., Семов А.Б. и соавт.// Молеклфрная медицина. 2012. №4. URL: <http://molmedjournal.ru/archive/molecmed-2012-04-05.pdf>
72. Dzobo K., Advances in Therapeutic Targeting of Cancer Stem Cells within the Tumor Microenvironment: An Updated Review./ Dzobo K., Senthebane DA, Ganz C, [et al.] //Cells. 2020. – № 9(8). – P. 1896. Published 2020 Aug 13. – DOI 10.3390/cells9081896
73. Хохлова С.В. Индивидуализация лечения больных раком яичников.: дис. д-ра мед. наук:14.01.12./Хохлова С.В.–М.2015–298с.
74. Хохлова С.В. Выбор антиангиогенной терапии для лечения первой линии распространенного рака яичников/ С.В. Хохлова// Современная онкология.–2018-N 1.–С.13–17.
75. Тюляндина А.С. Лекарственное лечение рака яичников/ А.С Тюляндина// Практическая онкология. –2014–Т.15, №4.–С.168–175.
76. Тюляндин С.А. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН за 1993–2010гг./ С.А. Тюляндин// Вестник РАМН.–2011.–N 12.–С.4–9.
77. Новикова Е.Г. Тактика при маркерных рецидивах рака яичников / Е. Г. Новикова, Н. С. Сергеева, И. А. Корнеева, С. А. Ахмедова // Российский онкологический журнал. 2006. № 3. С. 7-11.
- 78.Тюляндин С.А, Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // С.А. Тюляндин, Л.А. Коломиец, К.Ю. Морхов [и др.] // Злокачественные опухоли. 2017.Т7-352. с.135-145.
79. Тюляндина А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.12 / Тюляндина Александра Сергеевна; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр онколог. им. Н.Н. Блохина МЗ России]. - Москва, 2018. - 259 с.
80. Bickell N.A,Secondary Surgery Versus Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer./ Bickell NA, Egorova N, Prasad-Hayes M, [et al.] // Am J Clin Oncol. 2018 May. – № 41(5). – P. 458-464. – DOI 10.1097/COC.0000000000000310. PMID: 27391357; PMCID: PMC5665721.
81. Muñoz-Galván S, Carnero A. Targeting Cancer Stem Cells to Overcome Therapy Resistance in Ovarian Cancer. Cells. 2020 Jun 4. – № 9(6). – P. 1402. – DOI 10.3390/cells9061402. PMID: 32512891; PMCID: PMC7349391.

82. Madden E.C., Tumour Cell Secretome in Chemoresistance and Tumour Recurrence./ Madden E.C, Gorman AM, Logue SE et al. Trends Cancer. 2020 Jun. – № 6(6). – P. 489-505. – DOI 10.1016/j.trecan.2020.02.020. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32460003.

83. Martins-Neves S.R., Therapy-induced enrichment of cancer stem-like cells in solid human tumors: Where do we stand?/ Martins-Neves SR, Cleton-Jansen AM et al. Pharmacol Res. 2018 Nov. – № 137. – P. 193-204. – DOI 10.1016/j.phrs.2018.10.011. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30316903.

84. Kiselev V.I., A new promising way of maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a comparative clinical study. / Kiselev VI, Ashrafyan LA, Muzyzhnek EL, Gerfanova EV, [et al.] // BMC Cancer. 2018 Sep 20. – № 18(1). – P. 904. – DOI 10.1186/s12885-018-4792-9. PMID: 30236079; PMCID: PMC6148762.

85. Giannopoulou L., Liquid biopsy in ovarian cancer: the potential of circulating miRNAs and exosomes./ Giannopoulou L, Zavridou M, Kasimir-Bauer S et al.// Transl Res. 2019 Mar. – № 205. – P. 77-91. – DOI 10.1016/j.trsl.2018.10.003. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30391474.

86. Follain G., Fluids and their mechanics in tumour transit: shaping metastasis./ Follain G, Herrmann D, Harlepp S, [et al.] // Nat Rev Cancer. 2020 Feb. – № 20(2). – P. 107-124. – DOI 10.1038/s41568-019-0221-x. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31780785.

87. Чибисова, Г.М. Оптимизация ранней диагностики и прогнозирования развития рака яичников : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 : 14.01.01 / Чибисова Галина Михайловна; [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации]. - Тула, 2019. - 23 с.

88. Kenda Suster N, Virant-Klun I. Presence and role of stem cells in ovarian cancer. World J Stem Cells. 2019 Jul 26. – № 11(7). – P. 383-397. – DOI 10.4252/wjsc.v11.i7.383. PMID: 31396367; PMCID: PMC6682502.

89. Ашрафян Л. А., Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии./ Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Кузнецов И. Н. и соавт. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. – № 5(3). – P. 80-87. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165280-87>.

90. Phan TG, Croucher PI. The dormant cancer cell life cycle. Nat Rev Cancer. 2020 Jul. – № 20(7). – P. 398-411. – DOI 10.1038/s41568-020-0263-0. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488200.

91. Terraneo N., Novel Therapeutic Strategies for Ovarian Cancer Stem Cells./ Terraneo N, Jacob F, Dubrovskaya A. et al.// Front Oncol. 2020 Mar 17. – № 10. – P. 319. – DOI 10.3389/fonc.2020.00319. PMID: 32257947; PMCID: PMC7090172.

92. Teeuwssen M, Fodde R., Wnt Signaling in Ovarian Cancer Stemness, EMT, and Therapy Resistance. *J Clin Med.* 2019 Oct 11. – № 8(10). – P. 1658. – DOI 10.3390/jcm8101658. PMID: 31614568; PMCID: PMC6832489.

93. Talukdar S. Dormancy and cancer stem cells: An enigma for cancer therapeutic targeting./ Talukdar S, Bhoopathi P, Emdad L, [et al.] // *Adv Cancer Res.* 2019. – № 141. – P. 43-84. – DOI 10.1016/bs.acr.2018.12.002. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30691685.

94. Luo Z, Wang Q, Lau WB, [et al.] Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? *Cancer Lett.* 2016 Jul 28. – № 377(2). – P. 174-82. – DOI 10.1016/j.canlet.2016.04.038. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27131957.

95. Yin M, Li X, Tan S, [et al.] Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Clin Invest.* 2016 Nov 1. – № 126(11). – P. 4157-4173. – DOI 10.1172/JCI87252. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27721235; PMCID: PMC5096908.

96. Shield, K. Multicellular spheroids in ovarian cancer metastases: Biology and pathology./ K. Shield, M.L. Ackland, N. Ahmed et al.// *Gynecol. Oncology.* – 2009.–N 113.–P. 143–148.

97. Latifi A, Luwor RB, Bilandzic M, [et al.] Isolation and characterization of tumor cells from the ascites of ovarian cancer patients: molecular phenotype of chemoresistant ovarian tumors. *PLoS One.* 2012. – № 7(10). – P. e46858. – DOI 10.1371/journal.pone.0046858

98. Meirelles K, Benedict LA, Dombkowski D, [et al.] Human ovarian cancer stem/progenitor cells are stimulated by doxorubicin but inhibited by Mullerian inhibiting substance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012. – № 109(7). – P. 2358-2363. – DOI 10.1073/pnas.1120733109

99. Ford, C.E., Werner, B., Hacker, N.F. [et al.] The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. *Br J Cancer* 123, 9–16 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0875-x>

100. Сташкевич Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие./Д.С.Сташкевич, Ю.Ю.Филиппова, А. Л.Бурмистрова.–Челябинск. Цицеро.–82с.

101. Москалёв А. В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии [Электронный ресурс] : учеб. пособие/А. В. Москалёв, В. Б. Сбойчаков, А. С. Рудой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015

102. Цитокины. – URL: http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/40_Citokiny.pdf. – Текст : электронный ресурс.[Дата доступа 23.11.2021]

103. В.Г.Антонов, В.К. Козлов. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление. Т.3. №1. 2004.

104. Dandekar RC, Kingaonkar AV, Dhabekar GS. Role of macrophages in malignancy. *Ann Maxillofac Surg*. 2011. – № 1(2). – P. 150-154. – DOI 10.4103/2231-0746.92782
105. В.Г.Антонов, В.К. Козлов. Патогенез онкологических заболеваний Цитоплазматические и молекулярногенетические механизмы иммунной резистентности малигнизированных клеток. *Цитокины и воспаление*. Т.3. №2. 2004.
106. Karvonen H, Arjama M, Kaleva L, [et al.] Glucocorticoids induce differentiation and chemoresistance in ovarian cancer by promoting ROR1-mediated stemness. *Cell Death Dis*. 2020. – № 11(9). – P. 790. Published 2020 Sep 23. – DOI 10.1038/s41419-020-03009-4
107. Giuntoli RL 2nd, Webb TJ, Zoso A, [et al.] Ovarian cancer-associated ascites demonstrates altered immune environment: implications for antitumor immunity. *Anticancer Res*. 2009 Aug. – № 29(8). – P. 2875-84. PMID: 19661290.
108. Matte I, Lane D, Laplante C, [et al.] Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites. *Am J Cancer Res*. 2012. – № 2(5). – P. 566-80. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22957308; PMCID: PMC3433103.
109. Lane, D., Matte, I., Garde-Granger, P. [et al.] Inflammation-regulating factors in ascites as predictive biomarkers of drug resistance and progression-free survival in serous epithelial ovarian cancers. *BMC Cancer* 15, 492 (2015). [https:// DOI .org/10.1186/s12885-015-1511-7](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1511-7)
110. Rodrigues ISS, Martins-Filho A, Micheli DC, [et al.] IL-6 and IL-8 as Prognostic Factors in Peritoneal Fluid of Ovarian Cancer. *Immunol Invest*. 2020 Jul. – № 49(5). – P. 510-521. – DOI 10.1080/08820139.2019.1691222. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755326.
111. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В. Асцит как микроокружение опухоли при раке яичников: взаимосвязь прогноза и химиорезистентности. *Успехи молекулярной онкологии* 2019. – № 6(2). – P. 8–20
112. Kolomeyevskaya N, Eng KH, Khan AN, [et al.] Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Aug. – № 138(2). – P. 352-7. – DOI 10.1016/j.ygyno.2015.05.009. Epub 2015 May 20. PMID: 26001328; PMCID: PMC4522366.
113. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, [et al.] The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regen*. 2019. – № 39. – P. 12. Published 2019 Jun 6. – DOI 10.1186/s41232-019-0101-5
114. Wrangle JM, Patterson A, Johnson CB [et al.] IL-2 и не только в иммунотерапии рака. *J Interferon Cytokine Res* . 2018. – № 38 (2). – P. 45-68. – DOI 10.1089 / jir.2017.0101
115. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity*. 2019 Apr 16. – № 50(4). – P. 796-811. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.022. PMID: 30995500.

116. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.* 2016 Sep. – № 37(9). – P. 11553-11572. – DOI 10.1007/s13277-016-5098-7. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27260630.
117. Lin J. The role of IL-7 in Immunity and Cancer / J. Lin, Z. Zhu, H. Xiao [et al.] *Anticancer Research* Mar 2017, 37 (3) 963-967;
118. Alfaro C, Sanmamed MF, Rodríguez-Ruiz ME, [et al.] Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. *Cancer Treat Rev.* 2017 Nov. – № 60. – P. 24-31. – DOI 10.1016/j.ctrv.2017.08.004. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28866366.
119. M. T. Gonzalez-Garza, D. Elva Cruz-Vega, C. Maldonado-Bernal IL10 as Cancer Biomarker. *Translational Research in Cancer* September 30th 2019Reviewed: December 9th 2019Published: June 8th 2020 – DOI 10.5772/intechopen.90806 Edited by Sivapatham Sundaresan and Yeun-Hwa Gu
120. Nguyen KG, Vrabel MR, Mantooth SM, [et al.] Localized Interleukin-12 for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2020. – № 11. – P. 575597. Published 2020 Oct 15. – DOI 10.3389/fimmu.2020.575597
121. Cao H., Zhang J., Liu H., [et al.] IL-13/STAT6 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *Oncotarget.* 2016. – № 7. – P. 61183-61198.
122. Junjie Zhao, Xing Chen, Tomasz Herjan, Xiaoxia Li; The role of interleukin-17 in tumor development and progression. *J Exp Med* 6 January 2020. – № 217 (1). – P. e20190297. – DOI <https://doi.org/10.1084/jem.20190297>
123. Montfort A, Colacios C, Levade T, [et al.] The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front. Immunol.* (2019) 10. – P. 1818. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01818
124. Jorgovanovic, D., Song, M., Wang, L. [et al.] Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res* 8, 49 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00228-x>
125. Yoshimura, T. The chemokine MCP-1 (CCL2) in the host interaction with cancer: a foe or ally?. *Cell Mol Immunol* 15, 335–345 (2018). <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.135>
126. Dutta P, Sarkissyan M, Paico K, [et al.] MCP-1 is overexpressed in triple-negative breast cancers and drives cancer invasiveness and metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018. – № 170(3). – P. 477-486. – DOI 10.1007/s10549-018-4760-8
127. Yang, MJ., Guo, J., Ye, YF. [et al.] Decreased macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β increase the risk of developing carcinoma. *Cancer Commun* 38, 7 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0279-y>
128. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology.* 2016. – № 5(5). – P. e1093722. Published 2016 May 11. – DOI 10.1080/2162402X.2015.1093722

129. Когай, Н.В. Возможности сонографии, позитронно-эмиссионной томографии и серологического метода исследования в диагностике рецидивов рака яичников.: дис. к.м.н.: 14.01.13 / Н.В. Когай. – М., 2013.– 99с.
130. Кедрова А.Г., Рак яичников: новые акценты лечения больных с платиночувствительными рецидивами / А.Г. Кедрова, А.Г.Никитин, В.В.Косый и соавт. //Опухоли женской репродуктивной системы.–2016.–№3.–С.53–61.
131. Корнеева И.А. Современные подходы к оценке эффективности лечения опухолей репродуктивной системы с использованием критериев RECIST, GCIG / И.А. Корнеева, Е.Г.Новикова, Н.А.Рубцова и др. // Российский онкологический журнал. – 2012. – №3. – С. 54–56.
132. Новикова, Е.Г. Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных./ Е.Г.Новикова, Е.Ю.Московская.//Онкология.–2015.–№3.–С.59–67.
133. Osman N, O'Leary N, Mulcahy E, [et al.] Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single centre. *Ir Med J.* 2008 Sep. – № 101(8). – P. 245-7. PMID: 18990955.
134. Люстик, А.В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии ранней диагностики рака яичников : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / А.В. Люстик. – М., 2012. – 123с.
135. Стецюк, Е.Л.Ультразвуковая диагностика рецидивов рака яичников : дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : код спец. 14.00.01 / Стецюк Елена Львовна. - Москва, 2008.
136. Li Z, Yin H, Ren M, Shen Y. Prognostic Significance of CA125 Dynamic Change for Progression Free Survival in Patients with Epithelial Ovarian Carcinoma. *Med Sci Monit.* 2020. – № 26. – P. e925051. Published 2020 Sep 10. – DOI 10.12659/MSM.925051
137. Антонова И.Б., Ивашина С.В., Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Алешикова О.И. Критерии выбора диагностических методов у пациенток рецидивным раком яичников// Вестник РНЦПР. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kriterii-vybora-diagnosticheskikh-metodov-u-patsientok-retsdivnym-rakom-yaichnikov> (дата обращения: 25.08.2020).
138. Солопова, А. Е. Магнитно-резонансная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения образований яичников : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.13 / Солопова Алина Евгеньевна; [Место защиты: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. - Москва, 2017. - 294 с.
139. Алимардонов, Д.Б. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в уточняющей диагностике рака шейки матки Ib-IIIb стадий : диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук : код специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия : 14.01.12 - онкология/Алимардонов Дилмурод Бекмуротович ; ФГБУ "Рос. науч. центр рентгенорадиологии" Минздравсоцразвития России. – Москва, 2011. – 107 с.

140. NCCN Guidelines. Ovarian Cancer, Version 3 2019. Электронный ресурс. https://www.nccn.org/guidelines/category_1 [Дата доступа 23/11/2021]

141. Meanwell CA, Rolfe EB, Blackledge G, [et al.] Recurrent female pelvic cancer: assessment with transrectal ultrasonography. *Radiology* 1987. – № 162. – P. 278-81. 10.1148/radiology.162.1.

142. Squillaci E, Salzani MC, Grandinetti ML, [et al.] Recurrence of ovarian and uterine neoplasms: diagnosis with transrectal US. *Radiology* 1988. – № 169. – P. 355-8. 10.1148/radiology.169.2.

143. Rosati A, Gueli Alletti S, Capozzi VA, [et al.] Role of ultrasound in the detection of recurrent ovarian cancer: a review of the literature. *Gland Surg.* 2020. – № 9(4). – P. 1092-1101. – DOI 10.21037/gs-20-357

144. Shen ZY, Shen AJ, Yang SL, [et al.] Combination of Sonographic Morphology Score and Tumor Markers for Detecting Postoperative Recurrent Pelvic Ovarian Carcinoma: Compared With MRI Assessment. *Ultrasound Q* 2019. – № 35. – P. 45-53. 10.1097/RUQ.0000000000000394

145. Mascilini F, Quagliozi L, Moro F, [et al.] Role of transvaginal ultrasound-guided biopsy in gynecology. *Int J Gynecol Cancer* 2020. – № 30. – P. 128-32. 10.1136/ijgc-2019-000734 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

146. Moro F, Uccella S, Testa AC, [et al.] Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Cardio-phrenic Lymph Nodes in an Advanced Ovarian Cancer Patient. *Int J Gynecol Cancer* 2018. – № 28. – P. 1672-5. 10.1097/IGC.0000000000001363

147. Jones BP, Saso S, Farren J, [et al.] Intraoperative ultrasound-guided laparoscopic ovarian-tissue-preserving surgery for recurrent borderline ovarian tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017. – № 50. – P. 405-6. 10.1002/uog.17372

148. Mascilini F, Quagliozi L, Bolomini G, [et al.] Intraoperative ultrasound through laparoscopic probe in fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumor recurrence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019. – № 54. – P. 280-2. 10.1002/uog.20138

149. Marcus CS, Maxwell GL, Darcy KM, [et al.] Current approaches and challenges in managing and monitoring treatment response in ovarian cancer. *Journal of Cancer* [Internet]. 2014. – № 5(1). – P. 25-30. URL: <http://www.jcancer.org/v05p0025.htm> [cited 2017 Sept. 9]

150. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CMC, [et al.] Diagnosis and staging of ovarian cancer: Comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* [Inter-

net]. 1999. – № 212(1). – P. 19-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405715> [cited 2017 Sept. 10]

151. Tempany CMC, Zou KH, Silverman SG, [et al.]. Staging of advanced ovarian cancer: Comparison of imaging modalities – Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* [Internet]. 2000. – № 215(3). – P. 761-767. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831697> [cited 2017 Sept. 9]

152. Suppiah S, Asri AAA, Saad FFA, [et al.]. Contrastenhanced 18F-FDG PET/CT in preoperative assessment of suspicious adnexal masses and proposed diagnostic imaging algorithm: A single centre experience in Malaysia / // *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2017. – № 13(1). – P. 1-8

153. Michielsen K, Vergote I, Op De Beeck K, [et al.] Wholebody MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: A clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *European Radiology* [Internet]. 2014. – № 24(4). – P. 889-901. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24322510> [cited 2017 Sept. 10]

154. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CMC, [et al.] Diagnosis and staging of ovarian cancer: Comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis–Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* [Internet]. 1999. – № 212(1). – P. 19-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405715> [cited 2017 Sept. 10]

155. Subapriya S., *The Past, Present and Future of Diagnostic Imaging in Ovarian Cancer* <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74449>

156. Modi, R. Sekhon, R. R. Bora [et al.] An Audit on the Role of PET/CT in Recurrent Ovarian Cancer in a Tertiary Care Centre // *Indian Journal of Gynecologic Oncology*. – 2016. – № 14 (3). – P. 1-6. – DOI 10.1007/s40944-016-0069-x.

157. Chu LC, Tsai HL, Wang H, [et al.] Posttreatment FDG PET/CT in predicting survival of patients with ovarian carcinoma. *EJNMMI Res*. 2016. – № 6(1). – P. 42. – DOI 10.1186/s13550-016-0194-7

158. Coleman, R. L. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer / R. L. Coleman, N. M. Spirtos, D. Enserro [et al] – DOI 10.1056/NEJMoa1902626 // *N. Engl. J. Med* – 2019 Nov 14. – № 381. – P. 1929–1939.

159. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998 May. – № 69(2). – P. 103-8. – DOI 10.1006/gyno.1998.4955. PMID: 9600815.

160. Forstner R, Hricak H, White S. CT and MRI of ovarian cancer. *Abdom Imaging*. 1995 Jan-Feb. – № 20(1). – P. 2-8. – DOI 10.1007/BF00199633. PMID: 7894290.

161. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, [et al.] Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Jun. – № 29(6). – P. 797-803. – DOI 10.1007/s00259-001-0750-9. Epub 2002 Mar 19. PMID: 12029554.

162. Bombardieri E. *Advances in Nuclear Oncology: Diagnosis and Therapy* / E. Bombardieri, J. Buscombe, G. Lucignani, O. Schober. – CRC Press, 15.10.2007 г. – 544 p./

163. Simcock B. Original research report. | V.103, I-1, P271-276, OCTOBER 01, 2006 The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer/ B.Simcock, D. Neesham et al. – DOI – 10.1016/j.ygyno.2006.03.004

164. Keyvani, V., Farshchian, M., Esmaeili, SA. [et al.] Ovarian cancer stem cells and targeted therapy. *J Ovarian Res* 12, 120 (2019). [https://– DOI .org/10.1186/s13048-019-0588-z](https://doi.org/10.1186/s13048-019-0588-z)

165. Ahmed MF, Kanaan G, Mostafa JA. The Role of Metformin in Ovarian Cancer: Does Metformin Increase Survival in Ovarian Neoplasm?. *Cureus*. 2021. – № 13(2). – P. e13100. Published 2021 Feb 3. – DOI 10.7759/cureus.13100

166. Pourhanifeh, M.H., Darvish, M., Tabatabaeian, J. [et al.] Therapeutic role of curcumin and its novel formulations in gynecological cancers. *J Ovarian Res* 13, 130 (2020). [https://– DOI .org/10.1186/s13048-020-00731-7](https://doi.org/10.1186/s13048-020-00731-7)

167. Wattenberg, L.W. Chemoprophylaxis of Carcinogenesis: A Review./ L.W. Wattenberg // *Cancer Res.*– 1966–Vol.26(7)–P.1520-1526

168. Wattenberg, L.W. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles/ L.W. Wattenberg, W.D. Loub // *Cancer Res.*–1978. –Vol. 38(5).–P.1410–1413.

169. Michnovicz, J. J. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans / J. J. Michnovicz, H. Adlercreutz, H. L. Bradlow // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1997. – 89(10).–P.718-723.

170. Brignall, M.S. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol/ M.S. Brignall// *Altern. Med. Rev.*–2001.–6(6).–P.580-589.

171. Zeligs, M. A. Phytochemical for treatment of mastalgia and endometriosis/ M.A. Zeligs–USA. – P. 2000–P.234.

172. Киселев В.И., Оценка эффективности медикаментозной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести суппозиториями Цервикон-ДИМ (промежуточные результаты клинического исследования) / В.И. Киселев, В.М. Друх, И.Н. Кузнецов и соавт.// *Гинекология*.–2014.–№6.–С.58–62.

173. Пат. 2315594. Российская Федерация, МПК7, А61/К 9/20, А61/Р 5/24. Антиэстрогенное и антипролиферативное средство для лечения и профилактики заболеваний женской репро-

дуктивной системы [текст]/ Киселев В.И.; заявитель и патентообладатель.–№2006131450/15; заявл.01.09.2006.опубл. 27.01.2008 Бюл.№ 3.–25с.

174. Овчинникова, О. А. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции: дис. кандидата медицинских наук/ О. А Овчинникова.–М., 2012.–104с.

175. Ашрафян Л.А. Современные принципы эффективной терапии рака яичников / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселёв, Е. Л. Муйжнек, Е. В. Герфанова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11. № 2. С. 68-75

176. Safa M, Tavasoli B, Manafi R, [et al.] Indole-3-carbinol suppresses NF- κ B activity and stimulates the p53 pathway in pre-B acute lymphoblastic leukemia cells. *Tumour Biol.* 2015 May;36(5). – P. 3919-30. – DOI 10.1007/s13277-014-3035-1. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25589462.

177. Hajra S, Patra AR, Basu A, [et al.] Indole-3-Carbinol (I3C) enhances the sensitivity of murine breast adenocarcinoma cells to doxorubicin (DOX) through inhibition of NF- κ B, blocking angiogenesis and regulation of mitochondrial apoptotic pathway. *Chem Biol Interact.* 2018 Jun 25. – № 290. – P. 19-36. – DOI 10.1016/j.cbi.2018.05.005. Epub 2018 May 15. PMID: 29775573.

178. Wang SQ, Cheng LS, Liu Y, [et al.] Indole-3-Carbinol (I3C) and its Major Derivatives: Their Pharmacokinetics and Important Roles in Hepatic Protection. *Curr Drug Metab.* 2016. – № 17(4). – P. 401-9. – DOI 10.2174/1389200217666151210125105. PMID: 26651978.

179. Hajra S, Patra AR, Basu A. Prevention of doxorubicin (DOX)-induced genotoxicity and cardiotoxicity: Effect of plant derived small molecule indole-3-carbinol (I3C) on oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2018 May. – № 101. – P. 228-243. – DOI 10.1016/j.biopha.2018.02.088. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29494960.

180. Megna BW, Carney PR, Nukaya M, [et al.] Indole-3-carbinol induces tumor cell death: function follows form. *J Surg Res.* 2016 Jul. – № 204(1). – P. 47-54. – DOI 10.1016/j.jss.2016.04.021. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27451867; PMCID: PMC4964970.

181. Karimabad MN, Mahmoodi M, Jafarzadeh A, [et al.]. Molecular Targets, Anti-cancer Properties and Potency of Synthetic Indole-3-carbinol Derivatives. *Mini Rev Med Chem.* 2019. – № 19(7). – P. 540-554. – DOI 10.2174/1389557518666181116120145. PMID: 30444199.

182. Ahmad A, Biersack B, Li Y, [et al.] Targeted regulation of PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B signaling by indole compounds and their derivatives: mechanistic details and biological implications for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013 Sep. – № 13(7). – P. 1002-13. – DOI 10.2174/18715206113139990078. PMID: 23272910; PMCID: PMC3901097.

183. Toh TB, Lim JJ, Chow EK. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer.* 2017 Feb 1. – № 16(1). – P. 29. – DOI 10.1186/s12943-017-0596-9. PMID: 28148257; PMCID: PMC5286794.

184. Молчанов С. В., Коломиец Л. А., Фролова И. Г. [и др.] Перитонеальный канцероматоз при раке яичников: эхосемиотика, классификация // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25, № 1-2 (94). – С. 14–20.

185. E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 228 – 247

186. Новик А.А., Руководство по исследованию качества жизни в медицине./ А.А. Новик, Т.И. Ионова// СПб.: Издательский Дом "Нева"; М.: "Олма-Пресс Звездный мир", 2002 - Глава 9, с. 193-207

187. Новик А.А. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. - 2006. - № 7-8. /Новик А. А., Ионова Т. И., Калядина С. А., Киштович А. В. Профили симптомов у больных с диссеминированными солидными опухолями и гемобластомами - с. 37-45.

188. Musoro J.S. Minimally important differences for interpreting European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of life Questionnaire core 30 scores in patients with ovarian cancer / J. Z. Musoro, C. Coens, E. Greimel [et al.]; EORTC Gynecological and Quality of Life Groups/ – DOI 10.1016/j.ygyno.2020.09.007// Gynecol. Oncol. – 2020. – Vol. 159, iss. 2. – P. 515–521.

189. Vergote I., Coens C., Nankivell M. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. Lancet Oncol. 2018. – № 19. – P. 1680-1687 – DOI 10.1016/S1470-2045(18)30566-7

190. Клинические рекомендации по онкогинекологии. – электронный ресурс--URL: https://oncology-association.ru/wpcontent/uploads/2020/09/pogranichnye_opuholi_jaichnikov.pdf (дата обращения: 01.11.2021). –

191. Тюляндин С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб / С. А. Тюляндин, Л. А. Коломиец, К. Ю. Морхов [и др.] // . Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).

192. Брюсов П.Г. Клиническая онкология : учебное пособие / П. Г. Брюсов, В. И. Бабский, В. Б. Горбуленко, В. А. Горбунов ; под ред. П. Г. Брюсова, П. Н. Зубарева. – СПб. : СпецЛит, 2012. – 455 с. – ISBN 978-5-299-00462-5.

193. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», инструкция к лекарственному препарату Индинол-Форто. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/indinol-forto> (дата обращения 18.11.2021). – Текст : электронный.

Приложение А
(справочное).

Стадирование рака яичников по TNM (2017) и FIGO (2014).

Таблица А.1 – Стадирование рака яичников по TNM (2017) и FIGO (2014)

TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1(i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
	IIIA(ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)