

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

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

Москва – 2021

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**;
- доктор медицинских наук **Антонова Ирина Борисовна**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, **Давыдова Ирина Юрьевна**, ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел онкохирургии тазового дна, ведущий научный сотрудник
- доктор медицинских наук, профессор **Гус Александр Иосифович**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, заведующий отделением

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону

Защита диссертации состоится «28» февраля 2022 года в 13.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России по адресу: 117997, г.Москва, ул. Профсоюзная, 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Автореферат разослан « » января 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

З.С. Цаллагова

Актуальность проблемы:

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре причин смерти от онкогинекологических заболеваний. Ежегодно он выявляется не менее, чем у 230 000 женщин: чаще в экономически развитых странах (в среднем 9,1 0/000) (Bray F., Ferlay J., 2019). В РФ заболеваемость РЯ составляет 11,1⁰/0000, смертность—5,6⁰/0000, а средняя 5-летняя продолжительность жизни не превышает 25–45% (Каприн А.Д, Старинский В.В, 2020). Одной из наиболее сложных проблем в терапии РЯ остаются больные асцитной формой III-IV стадий.

Эпителиальный злокачественный процесс в яичниках отличается морфологическим многообразием, поэтому мы изначально ограничили рамки настоящего исследования изучением серозной асцитной формы заболевания, опираясь на концепцию о двух его патогенетических вариантах (Ашрафян Л.А., 2002). Эта точка зрения в последние годы стала разделяться Foster R., 2017; Mor G., 2018; O'Connor M. L., 2015, Yang L., 2018 и другими учеными. Овуляторные травмы увеличивают вероятность генетических повреждений и накопления эпигенетических модификаций, формируется пул опухолевых стволовых клеток (ОСК), образующих онкосфериоды, циркуляторным руслом для которых становится не только кровотока и лимфоток, но и выпотная жидкость: асцит и плеврит (Ашрафян Л.А., 2002; Auersperg N., 2018; Chen L.M., 2017).

В современном понимании опухолевый асцит рассматривается, как микросреда, содержащая широкий спектр медиаторов воспаления (цитокинов (ЦК)), проангиогенных факторов, ключевых сигнальных молекул, иммунных, мезенхимальных и других клеток, способствующих внутрибрюшной диссеминации опухолевых клеток и появлению нечувствительных к стандартной химиотерапии (ХТ) рецидивных и метастатических форм заболевания, поэтому асцитные формы серозного РЯ характеризуются наиболее тяжелым течением (Лагарькова М.А., 2008; Шендер В. 2008, 2010; Albin A., 2010; Li J., 2015; Wang J., 2012.).

В подобных клинических ситуациях на первом этапе противоопухолевого лечения чаще проводится неоадьювантная ХТ (НХТ) для достижения выполнения оптимальной циторедукции и уменьшения числа послеоперационных осложнений, но вопрос о выборе наиболее эффективной тактики лечения (НХТ или операция) остается открытым (Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. 2019). Для объективной аргументации каждой позиции предлагается использовать ряд систем и шкал (например, расчет индекса перитонеального канцероматоза), тем не менее они не имеют достаточной специфичности и чувствительности, в связи с чем поиск маркеров эффективности НХТ не теряет актуальности (Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. 2021).

Широко известным лабораторным маркером, отражающим воспалительное звено при серозном РЯ, является опухолевый антиген СА-125 (Lin W.W., 2007; Mantovani A., 2008; Ашрафян Л.А., 2008). В настоящее время внимание исследователей нацелено на изучение уровней спектра цитокинов (ЦК) в различных биологических средах, включая асцит, как прогностических

маркеров течения серозного РЯ (Ashrafyan L., Aleshikova O. 2018; Шендер В.О., 2018; Krugmann, J. 2019; Bissell, M.J, 2011). Доказано, что ЦК, секретлируемые как опухолевыми клетками, так и их микроокружением, оказывают прямое или опосредованное противоопухолевое действие или, наоборот, способствует ее экспансии и метастазированию (Maini A., 1997).

Формируя цели и задачи нашего исследования, мы исходили из того, что асцитный вариант серозного РЯ является системным процессом; представлен высоким пулом ОСК; сопровождается воспалительной реакцией и выраженной экспрессией ЦК. Эти характеристики позволили обосновать необходимость включения в схему НХТ препаратов, способных влиять на ОСК и иметь противовоспалительный эффект. В то же время проведение НХТ потребовало изучения новых прогностических и оценочных факторов, а именно спектра экспрессии ЦК.

В исследованиях последних лет была продемонстрирована ингибирующая активность в отношении ОСК и процессов воспаления некоторых ранее известных лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний неопухолевого генеза и ряда веществ природного происхождения (в том числе, индол-3-карбинола (I3C). (Foster R., 2013; Kakar S.S.,2014; Kwon M.J, 2012; Киселев В.И. 2008). Один из механизмов гормонозависимого противоопухолевого действия I3C заключается в его взаимодействии с арилкарбоновыми рецепторами (AhR), другой эстроген-независимый механизм направлен на ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2), участвующего в биосинтезе простагландинов (Aggarwal V.B., 2005; Brignall M.S.,2001; Hong C.V.,2002; Sleeman K.E., 2006; Киселев В.И., 2008). Имеются данные о способности данных веществ блокировать ключевые молекулярные мишени ОСК и растворимые факторы, являющиеся компонентами сигнальных каскадов, ответственных, в том числе за их химиорезистентность и метастатическую активность (Kakar S.S, 2014; Lin C.H., 2012; Sleeman K.E, 2011). В связи с чем можно предполагать, что препараты на основе I3C *in vivo* в составе общепринятой комбинированной терапии больных РЯ способны повышать эффективность ХТ и оказывать положительное влияние на исход заболевания в целом.

Объективно оценить результаты терапии, прогностическую значимость молекулярно-биологических маркеров в биологических жидкостях у онкологических больных позволяет высокий уровень развития лучевой диагностики (Солодкий В.А и соавт., 2016; Гус А.И., 2017; Нуднов Н.В., Сергеев Н.И, 2012; Котляров П.М.,2019). Тем не менее имеющиеся ограничения в доступности населения к магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), несоблюдение строгих сроков диспансерного наблюдения, отсутствие профильных специалистов, технические ограничения методов не могут решить проблему раннего выявления рецидивов РЯ. В настоящее время в мире внедряются в практику различные шкалы (RECIST, PCI,

ORADS и др.) для систематизации результатов лучевых методов исследований и стандартизации их клинического применения (Гус А. И., 2017; Солопова А.Е., 2017, Гаžoнова В.Е., 2020).

Цель настоящего 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 пациенток 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 пациенток 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.

Продemonстрировано 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 IЗС, 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-MCP 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 IЗС 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» МЗ РФ.

Апробация материалов диссертации:

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. Получен патент РФ на изобретение № 2582939 от 06.04.2016.

Объем и структура работы:

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.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования.

В соответствии с заявленной целью и для решения поставленных задач в исследование были включены 168 пациенток, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России по поводу распространенного (III стадии) серозного РЯ, сопровождающегося асцитом с 2005 по 2015гг.

Возраст больных РЯ варьировал от 39 до 78 лет $59,2 (\pm 1,5)$ года. Пациентки с помощью таблицы случайных чисел были рандомизированы на две группы, в которых применялся стандартный вариант комбинированного лечения РЯ, включающий ХТ 1-й линии по равнозначным схемам (ТР, ТС), в неоадьювантном и адьювантном режимах, и экстирпацию матки с придатками вместе с субтотальной резекцией большого сальника и максимальным удалением диссеминированных опухолевых очагов.

У пациенток первой группы—ИЗС—(88 человек) комбинированное лечение дополнялось пероральным приемом лекарственного препарата ИЗС в суточной дозе 400мг (по 200мг перорально 2 раза в сутки) за 10-14 дней до начала НХТ и продолжалось в течение пятилетнего периода наблюдения. У 20 больных до (путем лапароцентеза) и после проведения НХТ (на этапе циторедуктивной операции) для определения молекулярно-биологических маркеров воспаления и оценки их показателей был произведен забор асцитической жидкости.

Группу контроля составили 80 больных асцитной формой серозного РЯ III стадии, в схему лечения которых не был включен лекарственный препарат ИЗС, помимо хирургического лечения пациентам проводилась ХТ (по схемам ТР, ТС) в неоадьювантном и адьювантном режимах. У 20 больных из контрольной группы до (путем лапароцентеза) и после проведения НХТ (на этапе циторедуктивной операции) для определения молекулярно-биологических маркеров воспаления и оценки их показателей был произведен забор асцитической жидкости.

Срок наблюдения за больными, включенными в исследование, составил 5 лет (60 месяцев) или меньше в случае наступления летального исхода. Больные наблюдались по стандартной схеме с использованием наиболее оптимальных для каждой пациентки лабораторных и лучевых методов диагностики, включая УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ.

УЗИ проводилось на ультразвуковых аппаратах GE «Voluson 730 Pro», Toshiba XarioXG, Kretztechnik «Voluson – 530 MT», «Ultrasonic imagine the Theragnostic company «AixplorerMultiWay» с помощью мультичастотных, широкополосных датчиков, с возможностью сбора объемной информации в автоматическом режиме. Для трансабдоминального исследования использовался датчик RAB2-5L (Voluson 730 Pro), PVT 3,75 BT (ToshibaXarioXG) с частотой 3,5 МГц S-VAWE – 7 с частотой 3,5–5 МГц (Voluson – 530 MT), SC6-1 – TA (AixplorerMultiWay). Для трансвагинального исследования использовался внутривлагалищный датчик RIC5-9W (Voluson 730 Pro),

PVT 651 VT(ToshibaXarioXG) с частотой 6 МГц, S-VDV – 8В, с частотой – 8,5 МГц (Voluson – 530 МТ), SE 12-3 (AixplorerMultiWay). При обнаружении патологического образования в структуре яичников проводился тщательный анализ его структуры, характера васкуляризации, указывалась точная локализация, размеры, особенности формы, контуров и т. д.

МРТ органов малого таза и брюшной полости проводилась с использованием высокопольных томографов тоннельного типа ToshibaVantageAtlas 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 (AtlasBodyColi). При проведении МР-исследований использовались Т2ВИ режим с подавлением жировой ткани и Т1ВИ на задержке дыхания. Для контрастного усиления во время МР-исследований использовались препараты – Магневист, Омнискан, Гадевист в дозировке не менее 0,2 мг/кг. Сроки проведения после УЗИ составили не более 7 дней.

КТ-исследование органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза проводилось на компьютерных томографах AquilionOne-320 срезовый и Aquilion16 – 16-срезовый фирмы Toshiba, Siemens Somatom Sensation 64-срезовый и Siemens Somatom EmotionDuo 2-срезовый. Коллимация – 0,5 см, шаг – 0,5 см. Методика КТ с внутривенным контрастированием заключалась в ведении в периферическую вену иньектором Mallinckrodt DHOptiVantage или Medrad Stellant 100–160 мл неионного рентгеноконтрастного вещества с концентрацией йода 300, 350, 370 мг/мл. Использовали препараты Омнипак фирмы «Никомед» и Ультравист фирмы «Шеринг».

ПЭТ-КТ проводилось на томографе «ECAT EXACT47» и «Biograph-64» фирмы «Siemens» (Германия) и на «GEDIscoveRySTE». ПЭТ-КТ пациенткам выполнялось в стандартном объеме по протоколу исследования всего тела – от мочки уха до верхней трети бедра. В наших исследованиях для ПЭТ использовался радиоизотоп фтор-18 (18-ФДГ), продолжительность распада – 110 минут. Для реконструкции изображения всего тела использовался итерационный алгоритм OSEM.

Прогрессирование заболевания диагностировали, основываясь на критериях RECIST, GCIG, и датировали согласно числу, месяцу и году обследования, впервые его выявившего. 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 ХТ (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).

Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) (P.Jacquet, P.H.Sugarbaker, 1996г) рассчитывался до и после НХТ с использованием УЗИ, МРТ, КТ у пациенток с асцитной формой серозного РЯ III стадии в обеих группах по системе, в основе которой брюшная полость условно делится на 9 частей, а тонкая кишка — на 4. Проводилось цифровое обозначение опухолевых узлов в зависимости от локализации и размера для последующего расчета PCI, путем их суммирования; полученная сумма соответствовала искомому индексу. При этом минимальный PCI составляет 0, максимальный — 39. Для диссеминированного РЯ при $PCI \leq 19$ вероятность выполнения оптимального хирургического вмешательства выше, чем при $PCI > 19$.

Забор асцита производился в соответствии со стандартным протоколом работы с биологическими жидкостями. В лаборатории на полученных образцах было проведено цитокиновое профилирование с использованием набора Pro Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-Rad, США), согласно регламенту. Измерение проводили с помощью прибора Bio-Plex Reader. Было проведено определение уровня экспрессии 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-a до и после НХТ.

Результаты исследования.

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

Эффективность НХТ оценивали с использованием молекулярно-биологических маркеров воспаления (СА-125, ЦК) и лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ).

До начала терапии уровень СА-125 в сыворотке крови больных в обеих группах не имел достоверных отличий, средний показатель составлял 579,8 Ед/мл и 583,8 Ед/мл, соответственно. Уменьшение уровня СА-125 после 2-х 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 СА-125 менее, чем на 50% от исходного уровня. По окончании НХТ, средний уровень СА-125 достиг и был ниже порогового значения в исследуемой группе ИС – $31,9(\pm 24,1)$ Ед/мл, в группе контроля данный показатель составил $68,7(\pm 35,4)$ Ед/мл. (Рис. 1).

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.

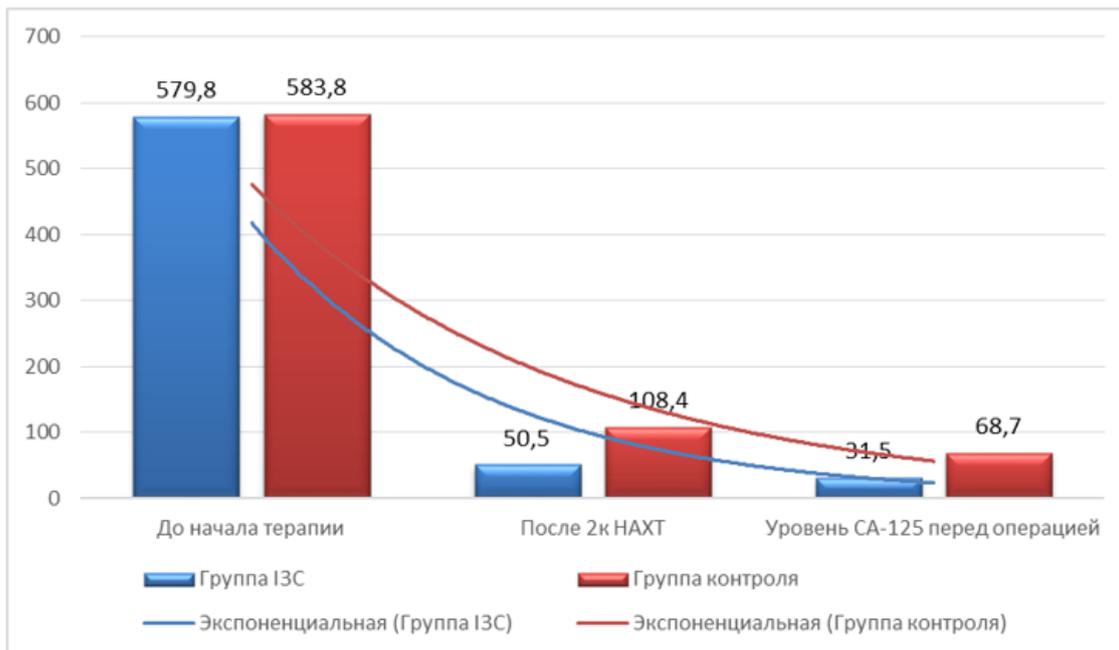


Рисунок 1 – Уровень СА-125 в исследуемых группах до начала терапии, в процессе НХТ и после ее завершения перед хирургическим этапом лечения

Согласно шкале RECIST 1.1., 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 группы IЗС - 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 1.1 - это уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага менее 30%, фиксировали во всех группах: в группе IЗС—в 69,3% (61 пациентка) наблюдений, в контрольной группе – в 90% наблюдений (72 пациентки) (P=0,09). (Рис.2).

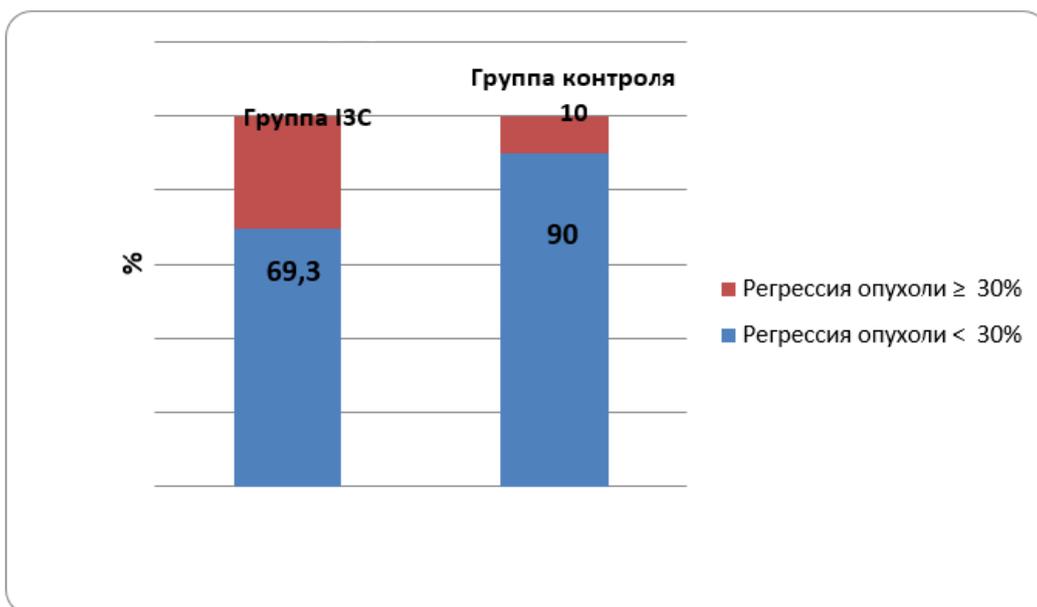


Рисунок 2-Оценка эффективности проведенной НХТ в исследуемых группах по шкале RECIST1.1

Индекс PCI до начала НХТ по результатам УЗИ, МРТ, КТ органов малого таза и брюшной полости колебался в обеих группах от 18 до 32 баллов, среднее значение составило $29,8 \pm 1$ балл в группе ИС и $30,3 \pm 1$ балл в группе контроля. После завершения НХТ среднее PCI в обеих группах больных снизилось по результатам эхографии, МРТ и МСКТ. (Таблица 1).

Таблица 1– Значение PCI, 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 ИС (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)

При сравнительном анализе полученных PCI после НХТ с интраоперационными данными интервальной циторедуктивной операции (в группе ИС интраоперационный PCI составил 17 ± 1 балл, в группе контроля – 18 ± 1 балл), было отмечено, что 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%). Таким образом, точное определение индекса PCI на дооперационном этапе у больных с асцитной формой серозного РЯ III стадии позволяет снизить число неоправданных хирургических вмешательств, таких как пробные лапаротомии.

В 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 ЦК 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 ИС и у 20 больных в группе контроля. До начала лечения уровни указанных ЦК у всех больных были выше их значений, полученных после НХТ, также мы отмечали повторное повышение уровня экспрессии ЦК в случае асцитного рецидива РЯ. (Рис.3.) Отдельного внимания заслуживают ЦК - IL-6, IL-8, IL-10, Hu G-CSF, Hu-MCP, Hu MIP-1b, Hu TNF-a- ввиду того, что их значения до начала терапии колебались в более высоких пределах в обеих группах больных, не имея статистически значимого отличия, а после проведения НХТ у

больных, принимавших препараты ИЗС, мы регистрировали снижение их экспрессии до минимальных уровней, по сравнению с уровнями тех же ЦК в контрольной группе. (Таблица 2).

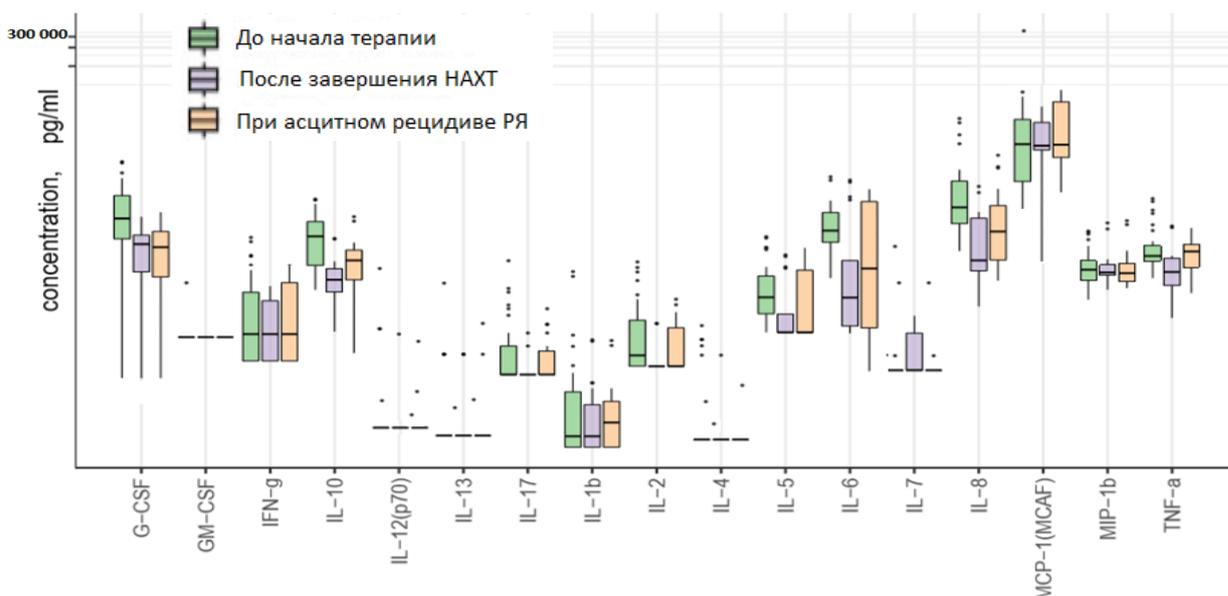


Рисунок 3--Динамика уровня экспрессии цитокинов в асците больных серозным РЯ III стадии в процессе проводимой терапии.

Таблица 2—Значения уровней экспрессии цитокинов в исследуемых группах до и после НХТ.

	Группа ИЗС		Группа контроля	
	До НХТ (нг/мл)	После НХТ (нг/мл)	До НХТ (нг/мл)	После НХТ (нг/мл)
IL-1b	0,47±0,2	0,06±0,01	0,45±0,1	0,2±0,02
IL-4	0,24±0,2	0,14±0,01	0,2±0,12	0,18±0,02
IL-12	0,65±0,4	0,37±0,02	0,61±0,15	0,51± 0,03
IL-13	0,48±0,2	0,32±0,1	0,47±0,1	0,41±0,2
IL-2	1,85±0,16	0,59±0,1	1,87±0,14	1,03±0,14
IL-5	8,8±0,07	4,3±0,15	8,4±0,06	6,3±0,04
IL-7	1,42±0,08	0,66±0,06	1,43±0,06	0,93±0,07
IL-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
IL-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
IL-6	90,1 ± 1.6	26,7 ± 2.1	90,0 ± 1.2	78,3 ± 1.1
IL-8	309,6 ± 1.5	69,0 ± 1.2	307,5 ± 1.3	201,0 ± 1.0
Hu-MCP	1818,8± 1.7	160,6± 2.3	1850,± 1.3	540,9± 1.7

Помимо динамики уровней экспрессии указанных ЦК, значимую прогностическую роль, предопределяющую БРВ и общую продолжительность жизни, имеет и размер остаточной опухоли, в связи с чем, 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). Как видно из таблицы 3,

число больных с размером остаточной опухоли более 1 см оказалось наибольшим – в группе контроля – 11,3% (6 человек), при этом таких пациенток не было в группе ИС (P = 0,062).

Таблица 3 – Распределение больных РЯ в группах в зависимости от объема выполненной циторедуктивной операции (критерии GOG).

<i>Объем циторедуктивной операции</i>	<i>Группа ИС (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%)

Все хирургические вмешательства выполнялись на базе отделения онкогинекологии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, что позволило снизить зависимость полученных результатов от техники и специфики работы хирурга. Лучшие результаты лечения после хирургического этапа отождествлялись с проведением НХТ в сочетании с заблаговременным приемом препаратов ИС, 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 (ТР, ТС). Число курсов зависело от индивидуальных клинико-лабораторных характеристик больных (размера остаточной опухоли, уровня СА-125, общего состояния и лабораторно-диагностических тестов); медиана курсов АХТ в обеих группах составила 6 курсов.

Оценка эффективности терапии проводилась по критериям шкалы RECIST 1.1. через 21 день после окончания последнего курса АХТ. Высокая результативность терапии отмечалась в обеих группах, тем не менее в группе больных ИС регрессия всех опухолевых очагов наблюдалась в 92,0% случаев (81 пациентка), в то время как в группе контроля этот показатель составил 73,8% (59 пациенток), (P=0,052). (Рис.4)

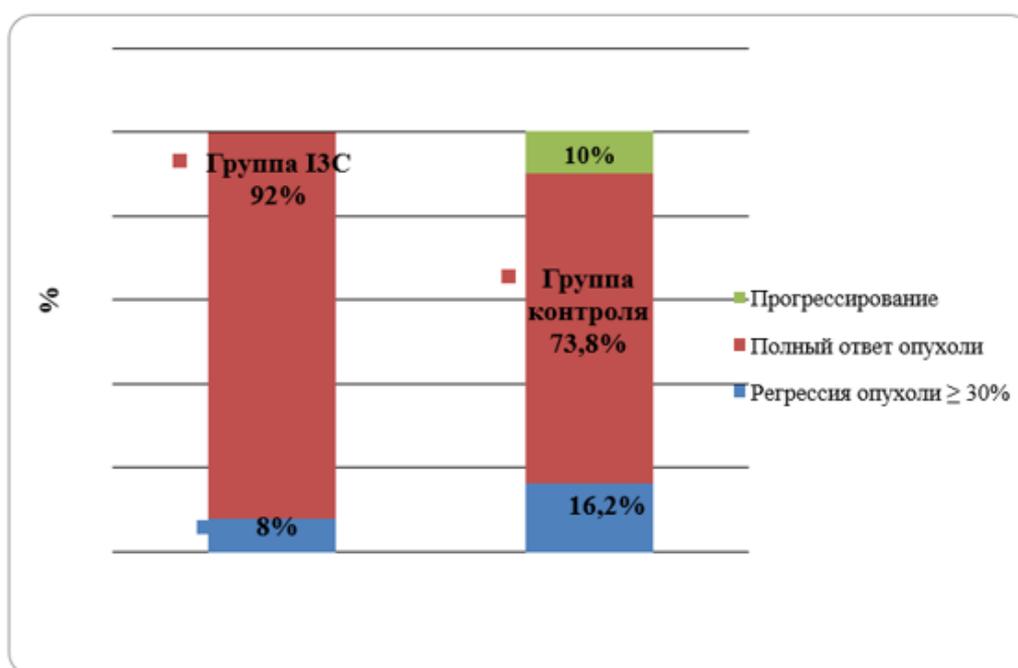
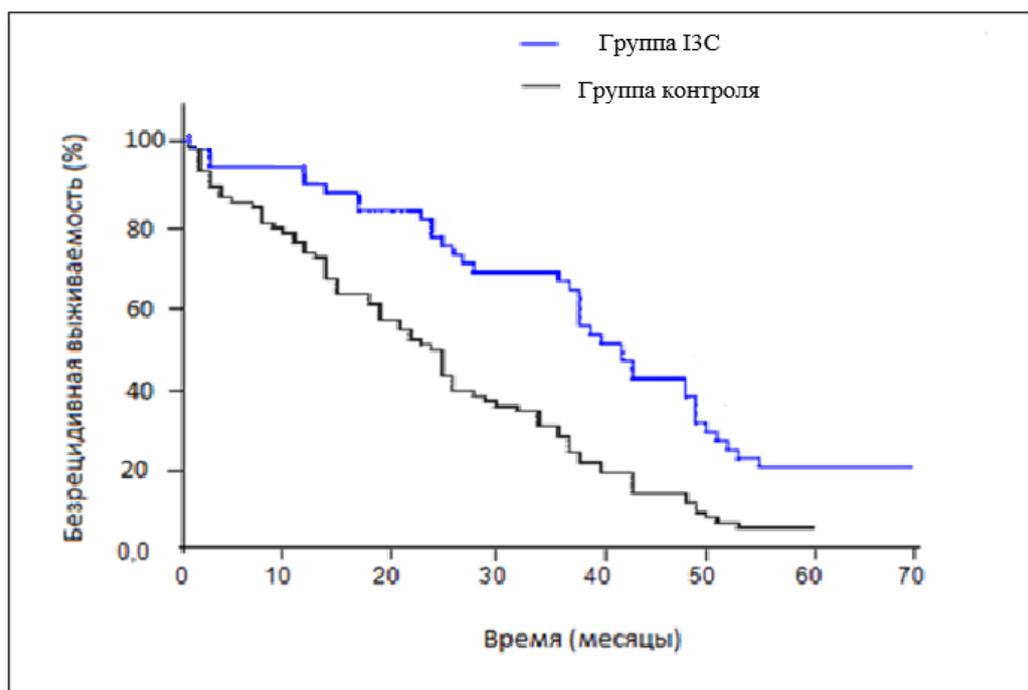


Рисунок 4 – Распределение больных РЯ в группах, в зависимости от ответа опухоли после завершения комбинированного лечения (по окончанию АХТ) по шкале RECIST (версия 1.1)

После завершения комбинированной терапии онкомаркер СА-125 являлся точкой отсчета для последующей регистрации отрицательной динамики течения заболевания. Средний уровень СА-125 в группах был ниже порогового значения - 35 Ед/мл: в группе ИС - 12,8 Ед/мл [$\pm 15,2$, 8-35], в группе контроля - 32,4 Ед/мл [$\pm 14,1$, 20- 65].

В течение 5 лет в обеих группах регистрировали случаи прогрессирования заболевания. Из 168 больных РЯ рецидивы были выявлены у 149 (88,7%) женщин. Анализ продемонстрировал, что большинство пациенток без прогрессирования РЯ помимо стандартной терапии получали ИС- 89,5%-17 человек. Среди больных в группе ИС медиана БРВ составила 39,5 месяцев (95% ДИ, 33,5 - 51,0 месяцев), в группе контроля - 22,0 месяца (95% ДИ, 15,0 - 26,0 месяцев). (Рис. 5).



Группа	Начало наблюдения	Период наблюдения				
		0–11 мес.	12–23 мес.	24–35 мес.	36–47 мес.	48–60 мес.
Группа ИС	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 5 – Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах (абс. (%)).

Мы проанализировали не только роль экспрессии СА-125 в сыворотке крови при ранней диагностике рецидивов (его чувствительность составила 78,2%, а специфичность 85%), но и изучили прогностическую ценность ЦК в асцитической жидкости. В клинической практике применяют термин «маркерный рецидив», обозначающий превышение достигнутого 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).

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

В настоящее время сонография является широко используемым методом лучевой диагностики, безопасным и многократно производимым, что имеет важное значения для наблюдением за больными в короткие временные интервалы. При ранних рецидивах РЯ диагностическая ценность УЗИ заключается в установлении патологических изменений в области малого таза. По УЗ-структуре локальные рецидивы РЯ в прикультевой зоне (в режиме В-сканирования) были разделены на три типа: наиболее часто встречающийся в обеих группах - **солидный тип строения рецидивной опухоли**- 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); **кистозный тип строения рецидивной опухоли РЯ** характеризовался преобладанием в 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); **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%.(Рис. 6 (а,б,в)). Таким образом, являясь рутинным методом мониторинга после завершения комбинированной терапии РЯ эхография дает возможность обнаружить ранние признаки рецидива в малом тазу и определить наиболее эффективную тактику дальнейшей ведения: или ХТ, или хирургическое лечение.

Несмотря на эффективность УЗИ при верификации рецидивных опухолей в прикультевой области и малом тазу, РЯ имеет широкий спектр зон проявления рецидивной болезни не ограниченный только указанными локализациями. Данный факт требует применения ПЭТ-КТ - метода лучевой диагностики, способного давать информацию системно, о всех анатомических зонах. Изучая информативность метода при выявлении опухолевых очагов у пациенток с подозрением на отдаленные рецидивы серозного РЯ, стоит отметить, что чувствительность метода зависит от метаболической активности опухоли, позволяя выявлять опухолевые очаги размерами от 0,7 мм и вовремя скорректировать план лечения пациента, кроме того, метод можно использовать в целях мониторинга – 1 раз в 4 месяца. В наших исследованиях ПЭТ-КТ использовалось на регулярной основе в обеих группах, остальным пациенткам с целью мониторинга и/или уточнения характера рецидива РЯ после УЗИ проводилось МРТ и МСКТ органов малого таза,

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

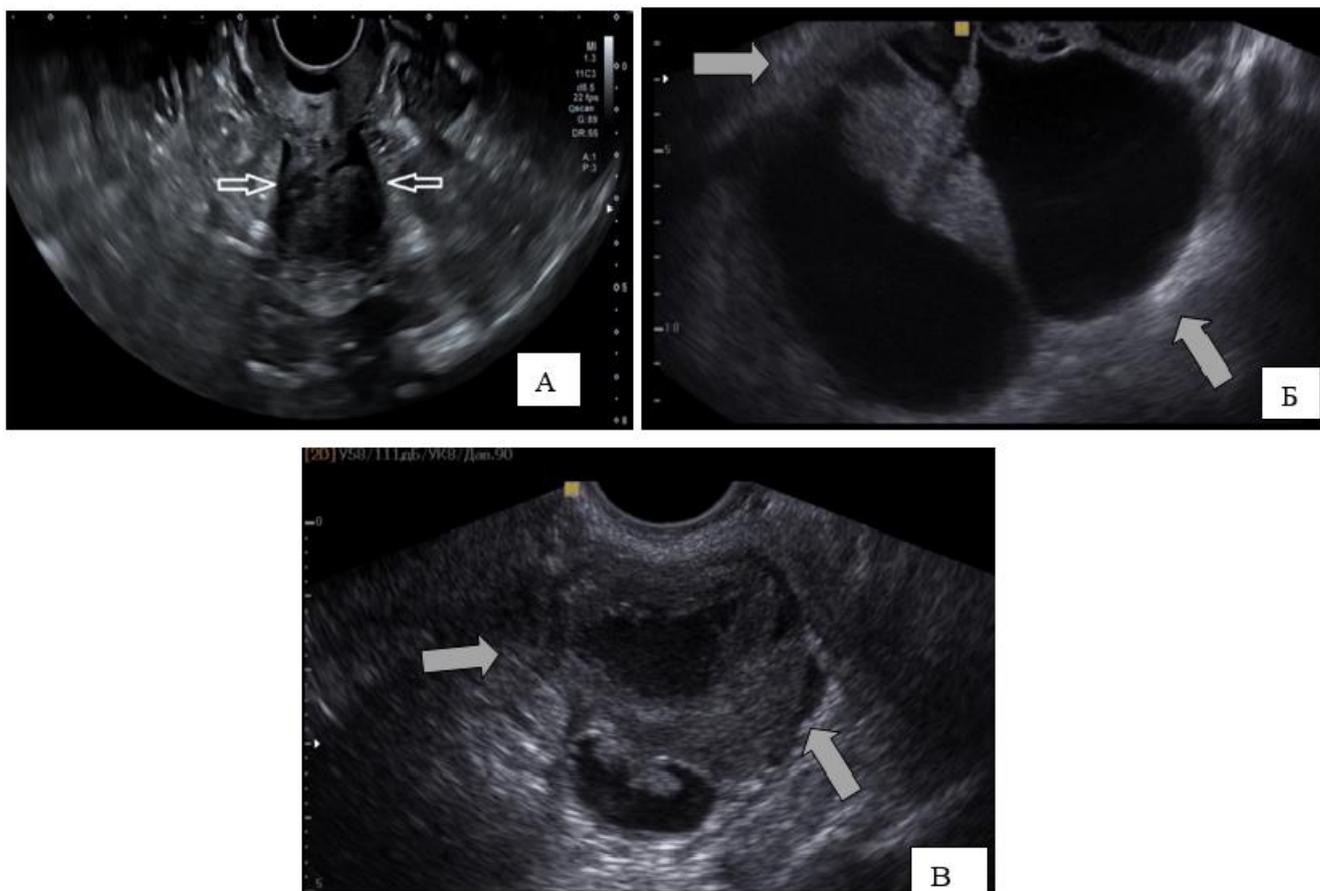


Рисунок 6 – Эхограммы рецидивных опухолей серозного РЯ (В-режим): А) солидной структуры, Б) кистозной структуры, В) кистозно-солидной структуры.

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. 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 ИЗС такие случаи были единичными.

Анализируя возможности УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ в отношении поставленной задачи – выявления рецидива после комбинированной терапии асцитной 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: чувствительность ПЭТ-КТ составила 91% против 79% (МРТ) и 75% (МСКТ) и специфичность ПЭТ-КТ составила 88% против 84% (МРТ) и 78% (МСКТ) соответственно. 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. Наименьшая чувствительность и специфичность при маркерной диагностике – 78,2% и 85%, соответственно.

Безасцитный вариант прогрессирования РЯ преобладал среди больных, как в группе 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). В группе контроля их частота также снизилась, но не столь значительно со 100% до 39,7% (31 пациентка). Такой характер прогрессирования обуславливал дальнейшее более благоприятное, менее агрессивное течение заболевания ($P < 0,05$). (Рис. 7)



Рисунок 7—Анализ соотношения асцитных и безасцитных форм РЯ в исследуемых группах до начала терапии и в случае дальнейшего прогрессирования заболевания.

Характер прогрессирования РЯ был условно разделен на локализованные и диссеминированные варианты. К локализованным формам прогрессирования отнесены случаи дальнейшего метастазирования в регионарные лимфоузлы, продолженного роста опухоли в малом тазу и отсутствие асцита; к диссеминированным формам – мультифокальные вторичные

опухолевые очаги по органам и системам брюшной полости, отдаленные формы метастазирования. Полученные данные позволили оценить динамику уменьшения числа диссеминированных форм прогрессирования РЯ в группе ІЗС - у 80,3% (57 пациенток), а в группе контроля, наоборот, число локализованных форм прогрессирования РЯ встречалось реже, чем число диссеминированных форм, и составило 10,3% (8 пациенток). ($P_{гр.ІЗС}=0,067$, $P_{гр.контроля}=0,062$). (Рис.8).

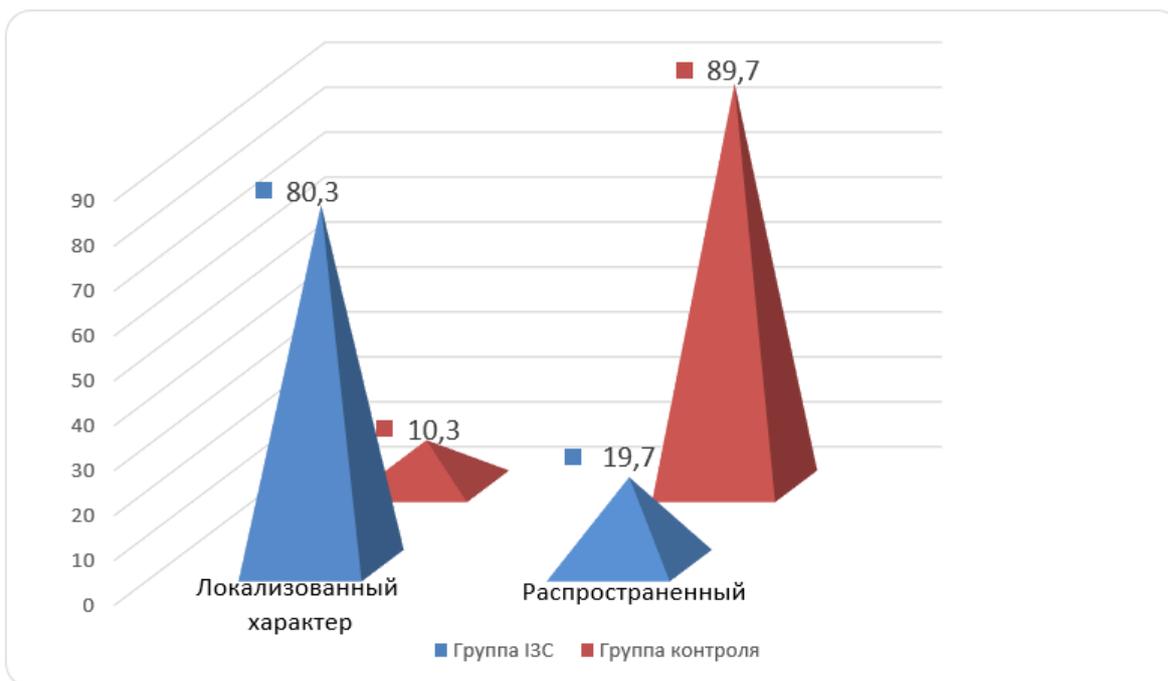


Рисунок 8—Характер прогрессирования РЯ в исследуемых группах

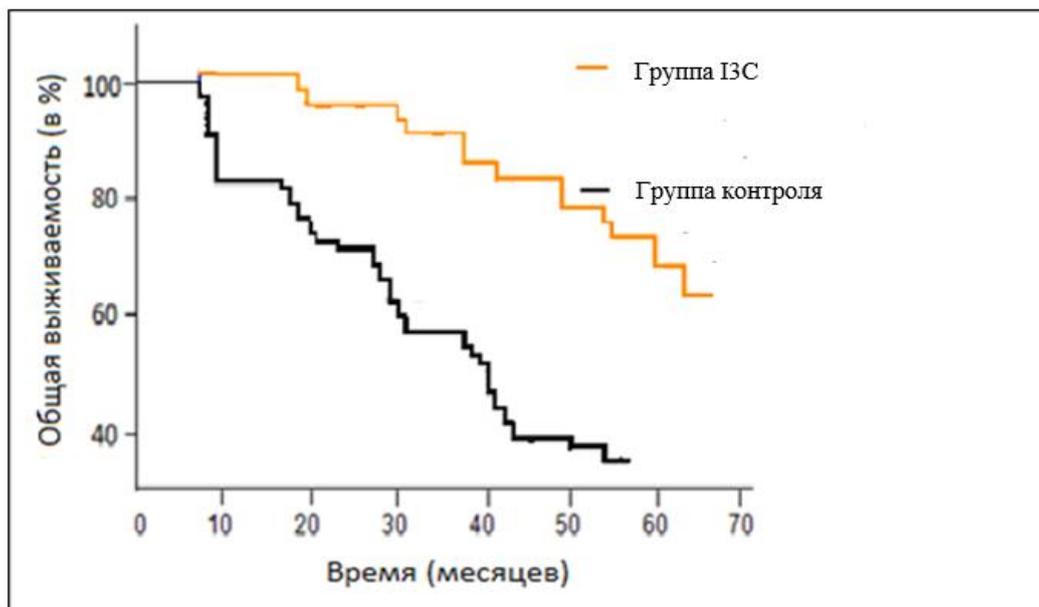
Такие больные РЯ с локализованными формами прогрессирования, при условии длительного периода БРВ (более 6 месяцев) после оптимального циторедуктивного лечения рассматривались как кандидаты на проведение повторных операций.

Число больных с прогрессированием РЯ и возможностью продолжить ХТ по схемам 1-й линии (платиносодержащих) в группе ІЗС составило 91,5%, (65 пациенток), в группе контроля— 75,6% (59 пациенток). Случаи платинорезистентного РЯ среди больных в группе ІЗС были единичными. В группе контроля данный показатель достигал 20,3% (12 пациенток). (Таблица 4.)

Таблица 4 – 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)

Число больных с III стадией серозного РЯ, достигших пятилетнего рубежа продолжительности жизни из 168 человек составила 53,0% (89 женщин), из них в группе ИЗС -60 человек -68,2%, в группе контроля- 29 человек -36,3%. ($P < 0,05$). Медиана 5-летней выживаемости оказалась равной 60.0 месяцам в группе ИЗС (95% ДИ, 58.0 - 60.0 месяцев, для гр.ИЗС). В группе контроля -44 месяца (95% ДИ, 33.0-58.0месяцев). (Рис.9).



Срок наблюдения	Начало наблюдения	0–11 мес.	12–23мес.	24–35 мес.	36–47 мес.	48–60 мес.
Группа ИЗС	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 9 – Пятилетняя выживаемость больных РЯ в группах, абс. число (%), $P < 0,05$

В завершение исследовательской работы была проведена оценка общего состояния больных РЯ по шкале ECOG (ВОЗ) и качества жизни с использованием анкеты-EORTC-QLQ-C30 версия 3.0. Через 60 месяцев (5 лет), среди пациенток, принимавших препарат ИЗС, 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.

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), HuTNF-a на 44,1% (Δ TNF-a = 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 ИЗС 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 ИЗС-содержащего препарата была выше, чем в контрольной группе и составила 68,2% и 36,3%, соответственно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования РЯ в группе ИЗС составила 39,5 месяцев, в группе контроля она была минимальной – 22 месяца.

5. Применение препарата ИЗС в составе комплексного лечения серозного РЯ III стадии способствует повышению качества жизни по шкале ECOG-ВОЗ: по истечению 60 месяцев в группе ИЗС 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 ИЗС – $57,9 \pm 20,5$ ($p = 0,65$), и более пессимистичен в группе контроля – $42,8 \pm 16,5$ ($p = 0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

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 экстратазовых рецидивов; при локальных рецидивах – информативнее МРТ с контрастным усилением.

2. Для оценки резектабельности опухоли на основе расчета индекса перитонеальногкокандероматоза (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 ИЗС в качестве сопроводительной терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Gerfanova E.V., Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Muzyhnek E.L. et al. A new promising way of maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a comparative clinical study. BMC Cancer. 2018;18(1):904. Published 2018 Sep 20. doi:10.1186/s12885-018-4792-9
2. Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. Indole-3-carbinol and epogallocatechin-3-gallate in combination therapy of ovarian cancer// International Journal of Gynecological Cancer' (IJGC).—Vol. 25, Supp.2.—2015.—P.432.
3. Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V. et al. How did to improve the overall survival of patients with advanced serous ovarian cancer?// International Journal of Gynecologic Cancer (IJGC).—2019.—V.29.—A465.
4. Герфанова Е.В., Алешикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Шендер В.О., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. Динамика цитокинового профиля в асците при распространенном раке яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. № 1 (23). С. 16-23.
5. Герфанова Е.В., Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Антонова И.Б., Алешикова О.И. Некоторые усовершенствования лекарственной терапии рака яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. № 1 С. 6-15.
6. Герфанова Е.В., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А., Шендер В.О., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. Определение уровней цитокинов в асцитической жидкости при серозном раке яичников на фоне неoadьювантной химиотерапии. В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018". Тезисы. «Вопросы онкологии». 2018. С. 305.

7. Герфанова Е.В., Алешикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Шендер В.О., Ашрафян Л.А. Оценка уровней цитокинов в асцитической жидкости при раке яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии. Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 63-68.
8. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ивашина С.В., Бабаева Н.А., Моцкобили Т.А., Рецидив рака яичников: возможности ультразвуковой диагностики. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1 (19). С. 27-33.
9. Герфанова Е.В., Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Алешикова О.И., Антонова И.Б. Мультитаргетный подход к терапии рака яичников. Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 49-58.
10. Герфанова Е.В., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А. Препараты индол-3-карбинола в составе комбинированной терапии рака яичников, как путь к повышению ее эффективности. Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № S2. С. 40.
11. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Алешикова О.И. Рак яичников: новый взгляд и патогенетические варианты. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (15). С. 35-43.
12. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. Т. 5. № 3. С. 80-87.
13. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Люстик А.В., Алешикова О.И., Добренко А.А. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11. № 1. С. 53-60.
14. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И. Современные принципы эффективной терапии рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11. № 2. С. 68-75.
15. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ивашина С.В. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11. № 1. С. 69-75.
16. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4. № 3. С. 73-81.
17. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Ивашина С.В., Люстик А.В. Перспективы ранней диагностики рака яичников. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2014. № 14-4. С. 1.
18. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Ивашина С.В., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Моцкобили Т.А., Алешикова О.И., Добренко А.А. Комплексная сонография в диагностике ранних рецидивов

асцитного и безасцитного вариантов рака яичников. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2014. № 14-3. С. 2.

19. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Ивашина С.В., Когай Н.В., Бабаева Н.А., Люстик А.В. Возможности ПЭТ в диагностике рецидивов рака яичников. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013. № 13-3. С. 1

20. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Ивашина С.В., Когай Н.В., Моцкобили Т.А., Люстик А.В. Возможности сонографии в диагностике рецидивов рака яичников. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013. № 13-3. С. 2.

21. Пат.2582939РФ Способ лечения рака яичников, вариантов его метастазирования и рецидивирования [текст]/Ашрафян Л.А, Киселев В.И, Пальцев М.А., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л, Антонова И.Б, Герфанова Е.В.(RU)- опубл.27.04.2016.-бюл. N 12.

Список использованных сокращений:

АХТ—адьювантная полихимиотерапия;

БРВ—безрецидивная выживаемость;

КТ (МСКТ)—компьютерная томография (мультиспиральная компьютерная томография);

МРТ—магнитно-резонансная томография;

НХТ—неoadьювантная полихимиотерапия;

ОСК—опухолевая стволовая клетка;

ПХТ—полихимиотерапия;

ПЭТ—позитронно-эмиссионная томография;

ПЭТ-КТ—позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с КТ;

РЯ—рак яичников;

СК—стволовая клетка;

УЗИ—ультразвуковое исследование;

ХТ-химиотерапия;

ІЗС—индол-3-карбинол;

ORADS—Ovarian-Adnexal Imaging-Reporting-Data System—классификатор новообразований яичников;

PCI—индекс перитонеального канцероматоза;

RECIST—Response Evaluation Criteria in Solid Tumours—шкала критериев ответа опухоли на терапию.

