

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Журман Варвара Николаевна

РАК ЯИЧНИКОВ: ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Нечушкина Валентина Михайловна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Современные методы лечения первичного рака яичников	14
1.1.1 Хирургическое лечение	16
1.1.2 Противоопухолевая лекарственная терапия первичного рака яичников	28
1.1.3 BRCA 1 и 2 – статус при раке яичников	29
1.2 Лечение рецидивов рака яичников.....	34
1.3 Молекулярно-генетические факторы риска и иммунологические механизмы патогенеза рака яичников	38
1.4 Факторы прогноза	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Клиническая характеристика больных	47
2.2 Методы исследования.....	59
2.2.1 Определение мутаций в генах BRCA1/2	59
2.2.2 Определение опухоль-ассоциированных иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16) и экспрессия рецептора PD-L1 в опухолевом микроокружении	62
2.3 Статистическая обработка данных.....	64
ГЛАВА 3. ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ I-IV СТАДИЙ	66
3.1 Выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от клиничко-морфологических факторов (однофакторный анализ)	66
3.2 Выживаемость больных раком яичников в сформированных группах	81
3.3 Заключение	83
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ IA-IIА СТАДИЙ.....	84
4.1 Клиническая характеристика больных	84
4.2 Влияние клиничко-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ)	86

4.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ).....	103
4.4 Заключение	105
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ IIB-IIIВ СТАДИЙ.....	106
5.1 Клиническая характеристика больных	106
5.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ).....	108
5.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ).....	125
5.4 Заключение	127
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ IIIC-IVB СТАДИЙ.....	129
6.1 Клиническая характеристика больных	129
6.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ).....	132
6.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ).....	150
6.4 Заключение	153
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ HIGH-GRADE IIIC-IVB СТАДИЙ С НАЛИЧИЕМ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2.....	155
7.1 Клиническая характеристика больных	155
7.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ).....	157
7.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ).....	165
7.4 Заключение	165
ГЛАВА 8. ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ.....	167
РАКОМ ЯИЧНИКОВ I–IV СТАДИЙ	167

8.1 Осложнения хирургического лечения	167
8.2 Осложнения противоопухолевой лекарственной терапии	169
8.3 Заключение	171
ГЛАВА 9. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ.....	173
9.1 Клиническая характеристика больных	173
9.2 Выживаемость больных с рецидивом рака яичников	174
9.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников (однофакторный анализ).....	187
9.4 Противоопухолевая лекарственная терапия первого рецидива у больных раком яичников I-IV стадий.....	204
9.5 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ).....	219
9.6 Заключение	221
ГЛАВА 10. ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОК И ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ PD-L1 ПРИ СЕРОЗНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ.....	223
10.1 Клиническая характеристика больных	223
10.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ).....	229
10.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных (многофакторный анализ)	233
10.4 Заключение	236
ГЛАВА 11. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	238
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	259
Выводы	263
Практические рекомендации	265
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	267
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	269

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рак яичников является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем современной онкологии, характеризуется высокими показателями смертности. Злокачественные новообразования (ЗНО) яичников занимают 7-е место (4,2 %) после рака тела матки, рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, рака шейки матки и рака желудка в структуре заболеваемости ЗНО у женщин, при этом в структуре смертности от ЗНО женских половых органов ЗНО яичников находятся на первом месте (5,6 %) [13, 14, 40, 44, 45, 69, 91, 92, 94, 118, 155, 184, 218].

На долю эпителиальных опухолей приходится до 90,0 % всех ЗНО яичников, среди которых доминирует серозный рак высокой степени злокачественности (high-grade > 80,0 %) [7, 28, 126, 127, 132, 134]. Острота проблемы рака яичников объясняется поздним выявлением заболевания, в том числе у лиц трудоспособного возраста: у 75 % больных рак яичников впервые диагностируется на III-IV стадиях, однако в последнее десятилетие отмечена тенденция к увеличению выявляемости на I-II стадиях и уменьшение частоты запущенных стадий [36, 39, 50, 86, 126, 127, 128]. Средний возраст заболевших составляет 59,4 года [13, 14, 51-61, 67, 94, 147, 155].

Степень разработанности темы исследования. Тактика лечения больных раком яичников в известной степени определяется стадией заболевания. Так, при первичном раке яичников ранних I-II стадий проведение хирургического лечения является обязательным на первом этапе. При этом выполнение полного объема процедур хирургического стадирования, что в 30,0-35,0 % позволяет диагностировать распространенный процесс. Это ведет к коррекции стадии заболевания и, соответственно, позволяет назначить адекватное противоопухолевое лечение, в том числе поддерживающую терапию, в последующем. Своевременное проведение противоопухолевой терапии в этом случае позволяет снизить вероятность прогрессирования заболевания в будущем [19, 23, 27, 49, 70, 149, 181].

Если говорить о раке яичников III-IV стадий, то существует два фундаментальных подхода к его лечению. Первый подход заключается в проведении на первом этапе первичной циторедуктивной операции (ПЦР) с последующей противоопухолевой лекарственной терапией [4, 38, 74, 82, 104, 111, 119, 201, 226, 249]. Второй подход подразумевает начало лечения с неoadъювантной химиотерапии с последующей интервальной циторедуктивной операцией (ИЦР). Ряд проведенных рандомизированных исследований не выявили достоверного различия в эффективности этих подходов. Однако, ряд проспективных и ретроспективных исследований продемонстрировали значительное увеличение общей выживаемости (ОВ) больных при реализации первого подхода и выполнении полной или оптимальной ПЦР [111, 120, 148, 207, 226, 227]. Рандомизированные исследования по сравнению ПЦР и ИЦР продолжаются, и на сегодняшний день это одна из наиболее дискуссионных проблем онкологии.

Важное значение в лечении рака яичников имеет персонализированная противоопухолевая терапия, в особенности это касается поддерживающей терапии. Все это, безусловно, определяет общую эффективность лечения. Выбор поддерживающей терапии в первой линии лечения зависит от наличия мутаций в генах BRCA1/2 и факторов риска прогрессирования [37, 38]. Частота мутаций в генах BRCA составляет 15,0-30,0 % [1, 12, 160, 161], при этом следует учитывать существенную разницу в частоте мутаций между различными этническими популяциями [33, 160, 161]. Известно, что наличие у пациенток мутаций в генах BRCA является потенциальным биомаркером чувствительности к препаратам платины [31, 87, 108, 114].

Несмотря на успехи первичного лечения рака яичников, высокой остается частота рецидивов, что вносит значительный вклад в показатели смертности от этого заболевания. Значительные трудности для практикующих врачей-онкологов по-прежнему представляет определение тактики лечения рецидивов рака яичников. Выбор стоит как в комбинации препаратов для противоопухолевой лекарственной терапии, так и стратегия лечения – хирургическое вмешательство с последующей

химиотерапией или только химиотерапия. До конца не определены четкие критерии к хирургическому вмешательству при лечении рака яичников в зависимости от его гистологического типа.

Достаточное количество современных клинических исследований подтверждает, что клетки рака яичников являются иммуногенными. Большинство исследований посвящены изучению прогностической значимости микроокружения опухоли [15, 24, 47, 63, 66, 77, 131, 138, 193, 255]. Однако полученные результаты носят противоречивый характер. Безусловно, необходимы дополнительные данные, позволяющие более подробно судить о характере иммуногенности клеток рака яичников, а также изучить микроокружение опухоли и его роль в патогенезе данного заболевания [145, 199, 214, 248].

Таким образом, сохраняющиеся дискуссионные вопросы, касающиеся диагностики, лечения и оценки прогноза при раке яичников, требуют проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения и повышение точности прогноза у больных раком яичников I-IV стадий за счет оптимизации лечебной тактики при первичных опухолях и рецидивах с учетом клинических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей заболевания.

Для выполнения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от факторов прогноза.
2. Проанализировать результаты лечения больных раком яичников IA-IIA стадий.
3. Проанализировать результаты лечения больных раком яичников IIB-IIIB стадий.
4. Сравнить результаты первичных и интервальных циторедукций при раке яичников IIIC-IVB стадий.
5. Провести сравнительный анализ эффективности химиотерапии первой линии и различных вариантов поддерживающей терапии у больных раком яичников IIIC-IVB стадий.

6. Оценить эффективность разных вариантов первичного лечения у больных BRCA-ассоциированным раком яичников.

7. Определить частоту и сроки возникновения прогрессирования рака яичников I-IV стадий, оценить эффективность химиотерапии в зависимости от платиночувствительности и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

8. Изучить характеристику иммунных клеток микроокружения при серозном раке яичников, оценить их влияние на прогноз.

Научная новизна. Впервые разработана и научно обоснована комплексная стратегия персонализированного лечения рака яичников, учитывающая клинические, морфологические и генетические факторы, а также исходное распространение болезни с учетом деления на ранние (IA-IIA), промежуточные (IIB-IIIB) и поздние (IIIC-IVB) стадии.

Научно обоснованы взаимосвязи между результатами лечения, рисками смерти и прогрессирования заболевания и полнотой хирургического стадирования при раке яичников I-II стадий, этапностью первичного лечения при диссеминированном раке яичников, выполнением повторных циторедуктивных вмешательств при рецидивах заболевания.

Получены новые данные об особенностях клинического течения диссеминированного серозного рака яичников low-grade (низкой степени злокачественности), обосновывающие необходимость персонализированного подхода к лечению.

Впервые выявлены взаимосвязи между наличием мутаций в генах BRCA1/2, традиционными клинико-морфологическими факторами и результатами лечения больных раком яичников с учетом исходной распространенности опухолевого процесса. Получены новые данные о частоте мутаций в генах BRCA1/2 у больных раком яичников I-IV стадий.

Получены новые данные по иммунному микроокружению опухоли, расширяющие понимание биологии рака яичников и влияние микроокружения опухоли на течение заболевания.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты работы вносят

существенный вклад в развитие современной онкологии. Разработанные в диссертации положения и выводы развивают и дополняют теоретические положения о высокой значимости хирургического метода в лечении первичного и прогрессирующего рака яичников, а также этапности его проведения, важности хирургического стадирования при раке яичников I-II стадий, сроков циторедукции при диссеминированном раке яичников, размера остаточной опухоли как основного прогностического фактора независимо от стадии болезни, значении персонализированного подхода к проведению лекарственной и поддерживающей терапии с учетом клинико-морфологических и генетических особенностей опухоли. Материалы диссертации могут быть использованы для подготовки курсов лекций и учебных пособий для студентов и врачей по специальностям «онкология» и «акушерство и гинекология».

Разработанные в рамках диссертационного исследования практические рекомендации внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Материалы диссертации использованы при подготовке лекционного курса по дисциплине «акушерство и гинекология» для студентов, обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» в ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет». Практическая ценность созданного в результате исследования программного продукта (База данных «Носительство BRCA1/2 мутаций у пациентов с эпителиальным раком яичников в Приморском крае») подтверждена патентом. Практические результаты работы подтверждены актами внедрения в клиническую практику ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (Акт о внедрении результатов исследования №1 от 25.10.2024 г.), в клиническую практику ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер», в отделения гинекологии, онкогинекологии и опухоли молочной железы (Центр здоровья женщин, МК ДВФУ Медицинский комплекс дальневосточный медицинский университет), внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (Акт о внедрении результатов исследования от 20.09.2024 г.), в учебный процесс на кафедру акушерства и гинекологии Института

клинической медицины им. Н.В. Склифосовского (Акт о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс от 16.10.2025 г.), в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии КГМА филиала РМАН ПО МЗ РФ под руководством заведующего кафедрой Юпатов Е.Ю. (Акт о внедрении результатов исследования от 06.10.2025 г.), в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» под руководством заведующего кафедрой, д.м.н., профессора Г.В. Чижовой (Акт о внедрении результатов исследования от 12.10.2025 г.), в учебный процесс кафедры онкологии, лучевой терапии и радиологии им. профессора Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, под руководством заведующего кафедрой, д.м.н. А.В. Масленниковой. Выводы исследования могут быть применены для уточнения клинических рекомендаций.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на базе онкологического отделения хирургических методов лечения в онкогинекологии ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Проведено исследование, состоящее из двух блоков: ретроспективный анализ медицинских карт 910 больных с морфологически верифицированным диагнозом рак яичников за период с 2004-2021 гг. и проспективное исследование, состоящее из определения опухоль-ассоциированных иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16) и экспрессии рецептора PD-L1 (Ventana, SP263) в опухолевом микроокружении у 120 больных серозным раком яичников. Для проспективного исследования использовался опухолевый материал 120 больных серозным раком яичников, которые получали лечение в период с 2020 по 2021 гг. ИГХ-исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России).

Осложнения первичного хирургического лечения оценивали в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo (2009 г.). Нежелательные явления противоопухолевой лекарственной терапии и степень их тяжести у больных первичным раком яичников проводилась в соответствии с критериями,

разработанными Национальным институтом рака США (шкала токсичности, критерии NCI CTC версия 5.0, 2017 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что проведение всех процедур хирургического стадирования улучшает отдаленные результаты лечения больных раком яичников I-II стадий. Выполнение первичного хирургического лечения при раке яичников IA-IIA стадий в стационарах гинекологического профиля ухудшает прогноз.

2. Первичная циторедукция в полном и оптимальном объеме статистически значимо улучшает выживаемость больных раком яичников, снижает вероятность рецидивов. Частота тяжелых осложнений при первичной и интервальной циторедукции сопоставима. При серозной карциноме яичников low-grade III-IVB стадий выполнение первичной циторедукции с максимальным удалением всех проявлений болезни предпочтительно.

3. Поздний срок и локализованный характер рецидива рака яичников повышают эффективность повторных циторедукций.

4. У больных раком яичников ранних и промежуточных стадий наличие мутаций в генах BRCA1/2 не оказывает достоверного влияния на результаты лечения. У больных раком яичников поздних стадий при наличии мутаций в генах BRCA1/2 отдаленные результаты лечения достоверно выше.

5. Не выявлено взаимосвязи экспрессии PD-L1 и общей выживаемости больных раком яичников. Низкая плотность Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8 в опухоли повышает риск прогрессирования рака яичников.

Степень достоверности и апробации результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования основана на значительном количестве больных, включенных в исследование, длительном периоде наблюдения за больными, углубленном анализе результатов лечения с применением всестороннего статистического анализа.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Применяли

параметрические и непараметрические методы, метод Каплана-Мейера, регрессионный анализ Кокса, логистический регрессионный анализ. У всех больных раком яичников анализировали ОВ и ВБП. При рецидивах рака яичников дополнительно определяли ОВ2 (от даты начала лечения рецидива до смерти от любой причины) и ВБП2 (от даты начала лечения рецидива до наступления прогрессирования или смерти).

Материалы настоящего диссертационного исследования доложены и обсуждены на: Втором онкологическом форуме дальневосточного федерального округа (Владивосток, 2018); Междисциплинарном форуме онкологов (Владивосток, 2019); XIX Тихоокеанском медицинском конгрессе (Владивосток, 2019); Междисциплинарном форуме онкологов (Владивосток, 2019); Онкологическом форуме «Новые возможности» (Владивосток, 2021); XXI Тихоокеанском медицинском конгрессе (Владивосток, 2021); Онкологическом форуме вызовов и возможностей персонализированной противоопухолевой терапии (Москва, 2021); XXII Тихоокеанском медицинском конгрессе (Владивосток, 2022); Научно-практической конференции «Роль биомаркеров в онкогинекологии» (Красноярск, 2024); 122 региональной образовательной школе РОАГ (Владивосток, 2024).

Автором непосредственно выбрано научное направление исследования, проведен анализ литературы, составлена регистрационная карта больного и электронные базы данных, проанализирована медицинская документация всех больных. Разработаны и обоснованы актуальность темы диссертации, цели и задачи исследования. Проведена аналитическая обработка полученных данных, отчет о полученных данных представлен в публикациях и устных докладах.

По теме диссертации автором опубликовано 24 научных работы, в том числе – 11 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 12 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus и 1 свидетельство на Базу данных «Носительство BRCA1/2 мутаций у пациентов с эпителиальным раком яичников в Приморском крае».

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертации, полученные

результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п.10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» и п.2. «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)».

Диссертация написана на 299 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу, посвященную описанию клинической характеристики больных и методов исследования, 11 глав, описывающих результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованных литературных источников и приложения. Диссертация иллюстрирована 145 таблицами и 107 рисунками. Список использованных литературных источников включает 258 источников, из которых 75 публикаций на русском и 183 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В мировом онкологическом сообществе широко изучаются факторы, влияющие на смертность от рака яичников. В настоящее время наблюдается тенденция к снижению заболеваемости и повышению показателей выживаемости при раке яичников, однако множество факторов, влияющих на выживаемость и риски прогрессирования рака яичников, диктует необходимость дальнейших исследований [5, 22, 131, 146, 148, 208, 209, 256, 257].

В последнее десятилетие значительно изменились химиотерапевтические методы лечения рака яичников, в связи с появлением новых цитотоксических препаратов, таксановых агентов, добавления таргетной терапии [185]. По-прежнему нет единства по поводу возможностей, объемов и характера хирургического лечения при различных вариантах и стадиях рака яичников. Эффективность различных методов лечения, включая таргетные препараты, комбинированную терапию, новые хирургические подходы, была подтверждена во многих клинических исследованиях. Происходит дальнейшее развитие вариантов лечения, активно внедряется применение генетического тестирования пациенток в прогнозировании и лечении рака яичников. Однако, в тактике лечения как раннего, так и распространенного рака яичников, у клиницистов имеются различия во взглядах и методологических подходах.

1.1 Современные методы лечения первичного рака яичников

Для лечения больных злокачественными новообразованиями яичников, применяется комбинация методов: хирургического и противоопухолевой лекарственной терапии [18, 30, 35, 116, 117, 147]. В основу хирургического этапа лечения входит проведение процедур полного хирургического стадирования и максимальной циторедукции, что считается «золотым стандартом» лечения. Полная и оптимальная циторедукция показана пациенткам со II стадией заболевания и выше [122, 148, 238].

Основными направлениями современных исследований, направленных на поиск наиболее оптимальных и эффективных тактик ведения больных раком яичников, являются совершенствование процесса стадирования опухолевого процесса, стратегий хирургического лечения, оценки полноты проведения циторедуктивных операций, изучение показателей ОВ и ВБП в зависимости от примененных комбинаций проведенного хирургического и химиотерапевтического лечения. Также усилия экспертов и исследователей сосредоточены на выявлении персонализированных комбинаций химиотерапевтических препаратов, действие которых направлено на различные мишени [42, 72, 168].

Внедрение в практическое здравоохранение молекулярно-генетических исследований позволило назначать больным раком яичников персонализированную противоопухолевую терапию. В настоящее время широкое распространение в лечении рака яичников, как и ЗНО других локализаций, получают химио- и биотерапевтические лекарственные препараты направленного действия, позволяющие селективно воздействовать на мишени, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию, так называемая таргетная терапия [8, 168, 206].

Широко изучаются терапевтические воздействия, вызывающие гибель опухолевых клеток в результате стимуляции и реактивации противоопухолевого иммунитета, например, воздействие на ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ). Подобные тактики становятся признанными способами лечения злокачественных опухолей [131, 248].

Эффективность любых тактик терапевтического воздействия в значительной степени определяется персональными характеристиками пациента. Так, процесс лечения и прогноз при ЗНО в определенной степени зависит от возраста пациентки. Chang L. с соавт. показали, что больные раком яичников в возрасте < 60 лет имели преимущество в показателях ОВ в сравнении с больными ≥ 60 лет [198]. Tufan O. с соавт. также отметили более низкие показатели ОВ у пациенток в возрасте 55-65

лет и старше 65 лет на момент постановки диагноза рака яичников в сравнении с пациентками более молодого возраста (< 45 лет) [247].

Систематические обзоры демонстрируют, что молодой возраст как на момент постановки диагноза рака яичников, так и на момент обнаружения прогрессирования и высокий статус по шкале Карновского были факторами, обеспечивающими лучшую ОВ (медиана ПЖ – 30,6 мес. для пациенток < 50 лет, медиана ПЖ – 8,1 мес. для пациенток > 50 лет; $p = 0,002$). При этом гистологический тип опухоли, степень злокачественности и стадия опухоли, интервал между диагностикой прогрессирования и высокие титры СА-125 не коррелировали с прогнозом заболевания [211]. Возможно более высокие показатели ОВ у пациенток молодого возраста обусловлены их лучшим ответом на химиотерапию комбинацией препаратами платины и таксанов, большую толерантность к интенсивным режимам химиотерапии [232, 234, 251].

Несмотря на то, что в настоящее время первичное хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией устойчиво считается «золотым стандартом» лечения рака яичников, вопрос сроков и объемов, выполняемых операций, не всегда оптимален и соответствуют клинической ситуации у каждой конкретной пациентки. Поэтому остается необходимость накопления данных, позволяющих более декларативно уточнять критерии для обязательного использования полного хирургического вмешательства.

1.1.1 Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство при раке яичников может быть выполнено открытой операцией со срединным разрезом или минимально инвазивной хирургией, проводимой с помощью лапароскопических методов [150]. Малоинвазивное вмешательство обычно выполняется при раннем раке яичников, ограниченных одним или обоими яичниками без распространения на органы брюшной полости, проводится в специализированных центрах, оснащенных опытными хирургами-гинекологами [220]. При II, III и IV стадиях рака яичников

циторедуктивная операция предусматривает лапаротомию с удалением всех видимых очагов злокачественного процесса [48, 65, 73, 120, 150].

В исследовании 2023 г. QS-OVAR, включавшем 700 пациенток с раком яичников IA-IC стадий и медианой наблюдения 51,1 мес. были проанализированы результаты лечения за период 2004-2016 гг. и их связь с ОВ и ВБП при четырех вариантах лечения: хирургическое лечение и химиотерапия в оптимальном размере, хирургическое лечение оптимальное и химиотерапия неоптимальная, хирургическое лечение неоптимальное и химиотерапия оптимальная, хирургическое лечение и химиотерапия в неоптимальном размере. За время проведения исследования отмечалось увеличение частоты как оптимальных хирургических вмешательств с 19,9 % до 54,1 %, так и оптимального стандарта химиотерапии, что привело к достоверному улучшению показателей ОВ и ВБП. Авторы сделали вывод, что важным инструментом улучшения прогноза у больных ранним раком яичников является сочетание оптимальных хирургических и химиотерапевтических процедур. Однако, авторы отмечают, что несмотря на убедительные доказательства эффективности оптимальных тактик, до сих пор у 50,0 % больных стандарты лечения не соблюдаются [141].

Безусловно важное значение в терапии рака яичников имеет определение хирургической стадии заболевания с последующим обоснованием программы лечения.

Современные подходы по лечению ранних стадий (I-II стадий) определены клиническими рекомендациями и включают обязательные процедуры хирургического стадирования и ревизии органов брюшной полости и малого таза (лапаротомия или лапароскопия в крупных онкологических центрах при наличии подготовленных специалистов и соответствующего уровня технической оснащенности) со срочным интраоперационным исследованием биопсийного материала, асцитической жидкости при обнаружении, цитологических исследований смывов с брюшины. Тщательно осматривают всю брюшину, подозрительные элементы подвергают биопсии. Обязательным является удаление большого сальника, которое выполняется на уровне большой кривизны желудка

при распространенном раке яичника, удаление аппендикса при подозрении на метастазирование. Тотальная тазовая и поясничная лимфаденэктомия до уровня почечных сосудов обязательна при I стадии рака яичников (кроме муцинозной аденокарциномы) для решения вопроса о необходимости адъювантной химиотерапии, во всех остальных случаях решается индивидуально [18, 71, 75].

Полнота выполненной циторедукции является не только прогностическим фактором выживаемости, но и важнейшим критерием постановки диагноза в момент обращения пациентки.

Еще более 30 лет назад было показано, что при раке яичников с предварительно установленной I стадией после проведения адекватного хирургического стадирования требуется коррекция стадии в сторону увеличения у 31,0 % больных, причем у 77,0 % из них до III стадии заболевания [43, 44, 75].

В известном анализе трех проспективных рандомизированных исследований (AGO-OVAR 3, 5 и 7) Heitz F. с соавт. отметили одинаковые исходы у пациентов с IV стадии заболевания и у пациентов со II стадией рака яичников при неполной циторедукции [80].

При раке яичников I-II стадии имеет значение проведение адекватного хирургического стадирования, поскольку у трети пациентов с I стадией выявляются признаки диссеминации болезни, что влияет на дальнейшую тактику лечения и прогноз заболевания [27].

Однако, еще достаточно часто в практической деятельности наблюдается несоблюдение требуемых этапов стадирования. Так, биопсия брюшины не выполняется в 36,6 %, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия в 25,3 % и 34,7 % соответственно, взятие смывов в 20,0 % случаев [142]. При этом полноценное и оптимальное хирургическое определение стадии – это независимый прогностический фактор, определяющий ОВ и ВБП больных даже при проведении адъювантной химиотерапии [97, 109, 118, 119, 226].

При раке яичников ранних стадий после хирургического подтверждения стадии заболевания необходимо выполнение полной циторедукции. При этом последующая химиотерапия требует дифференцированного подхода. Так, при IA и

IV стадии несветлоклеточного типа рака яичников и серозной карциномы low-grade адъювантная химиотерапия не показана, в то время как, при IA и IB стадиях светлоклеточного типа рака яичников и серозной карциномы high-grade показано 4-6 циклов адъювантной платиносодержащей химиотерапии. А в случае, если процедуры стадирования выполнены не в полном объеме, пациентке необходимо проводить шесть курсов химиотерапии или выполнять повторную операцию с последующим определением дальнейшей тактики [18, 26, 27].

В проведенном рандомизированном исследовании ACTION, включающим 448 пациенток с раком яичников I-II стадий, разделенных на две группы (группа, которой проведена химиотерапия после хирургического лечения и группа без дальнейшего лечения после хирургического этапа), было отмечено, что полнота хирургического вмешательства была независимым прогностическим фактором, с лучшей ОВ и ВБП у пациенток с полным или оптимальным хирургическим лечением. Также авторы указывают на более высокую ОВ у пациенток, получавших химиотерапию после выполненной оптимальной операции ($p = 0,05$). Интерес представляют результаты анализа смертности от рака яичников в зависимости от полноты хирургического стадирования. Большая смертность от рака яичников отмечена у пациенток с неоптимальной стадией, чем у пациенток с оптимальным хирургическим стадированием – у 40 из 147 летальных исходов (27,0 %) в группе наблюдения и 11 из 76 летальных исходов (14,0 %) в группе химиотерапии. Авторы исследования закономерно делают вывод, что полнота хирургического стадирования при раннем раке яичников статистически значимо коррелирует с лучшими исходами, при этом польза от последующей химиотерапии может быть ограничена именно неоптимальным хирургическим стадированием [226].

Lee J. с соавт. подтверждают, что при неоптимальном хирургическом определении стадии даже при верном назначении химиотерапии ОВ и ВБП достоверно не отличается по сравнению с больными, которым не проводилось хирургическое стадирование (ОР = 0,36; 95 % ДИ 0,15-0,88 и ОР = 0,42; 95 % ДИ 0,16-1,12 соответственно). Авторы отмечают, что невыполнение рекомендацией по

адекватному хирургическому определению стадии в 82,1% связано с решением хирургов, при этом невыполнение рекомендаций по химиотерапии в 75,0 % случаев – с отказом пациенток [139].

Проблема обоснования обязательного выполнения всех этапов хирургического стадирования находится в зоне внимания российских экспертов. Так, Тюляндина А.С. с соавт. считают, что неполноценное определение стадии при раннем раке яичников повышает риск рецидива рака и смерти пациенток, несмотря на проведение адъювантной химиотерапии [37, 38, 65]. Рецидивы рака яичников ранних и поздних стадий одинаково прогностически неблагоприятны и исключают возможность отказа от химиотерапии у больных раком яичников. Повторное вмешательство с целью уточнения стадии даже предпочтительнее адъювантной или лечебной химиотерапии [37, 38, 65, 71, 141, 229].

При анализе научной литературы по данной тематике обращает на себя внимание практическое отсутствие анализа тактик ведения пациенток и взаимосвязь с выживаемостью в регионах Российской Федерации.

В целом, основными целями хирургии рака яичников являются увеличение ОВ и ВБП больных раком яичников, удаление первичной опухоли и максимальное удаление опухолевых образований в области малого таза и брюшной полости. В хирургическом стадировании обязательна тщательная ревизия всех областей брюшины для поиска всех возможных новообразований, исследование смывов из брюшной полости.

В настоящее время существует два тактических подхода в лечении поздних стадий рака яичников, так называемых распространенных форм (III-IV стадий): хирургический этап (максимальная циторедуктивная операция) с последующим проведением противоопухолевой лекарственной терапии или проведение неoadъювантной химиотерапии с последующей интервальной циторедукцией. Согласно консолидированному мнению экспертов, изложенному в клинических рекомендациях, тактика лечения поздних стадий, или распространенных форм рака яичников (III-IV стадий), заключается в проведении хирургического вмешательства в объеме полной или оптимальной циторедукции, т.е. удаление всех

видимых проявлений болезни. Лишь при определённых показаниях, таких как тяжёлый соматический статус, крайне выраженная распространенность опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции, применяется другая тактика из-за тяжести состояния, включающая промежуточную циторедуктивную операцию в максимально короткие сроки (после 2-3 курсов неоадьювантной химиотерапии). После операции пациенткам проводится дополнительно 3-4 курса химиотерапии по той же схеме [18].

На протяжении десятилетий аккумулируются данные, оценивающие различные лечебные тактики. Выбор в пользу ПЦР при распространенном раке яичников обусловлен стремлением к отсутствию остаточной опухоли, как фактора высокого риска рецидива заболевания. В опубликованных рандомизированных исследованиях EORTC [83], CHORUS [195], SCORPION [120, 148] и данных, представленных различными онкоцентрами [126, 128, 142, 149], посвященных первичному хирургическому лечению рака яичников III-IV стадии продемонстрированы схожие и несколько противоречивые данные ОВ и ВБП.

На ОВ пациенток оказывает влияние в первую очередь оптимальность циторедукции. В зависимости от степени радикальности выполненной операции разработаны различные классификации циторедуктивных операций. В настоящее время в онкогинекологии применяется классификация, рекомендованная Российским обществом клинической онкологии. Полный характер циторедуктивной операции подразумевает удаление всех макроскопически определяемых проявлений опухолевого процесса, характеризуется отсутствием участков видимой остаточной опухоли. При оптимальной циторедукции допускается наличие опухолевых узлов размерами ≤ 10 мм. При неоптимальной циторедукции макроскопически видимые участки опухолевых узлов могут составлять > 10 мм в диаметре [21, 39, 75].

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост частоты оптимальных первичных циторедукций, немаловажную роль в этой тенденции играет пополняемая база доказательных данных. Частота оптимальных первичных циторедукций у больных с распространенным раком яичников различается у

различных авторов. Так по данным Bertelsen (1990) частота оптимальных ПЦР составила 36,0 %, по данным Hoskins (1994) – 54,0 %, Alberts (1995) – 72,0 %, Eizenkop (2003) – 96,0 %, Chi (2006) – 51,0 %, Wimberger (2007) – 62,0 %, Bookman (2009) – 69,0 %, Bristow (2016) – 69,0 %, Heitz (2016) – 92,0 %, Tseng (2018) – 80,0 %. Тем самым, следует отметить постепенное увеличение числа выполняемых оптимальных ПЦР с годами, но с региональными и клиническими особенностями.

Частота оптимальных ИЦР у больных с распространенным раком яичников по данным авторов составила следующие значения: по данным Surwit (1996) – 55,0 %, Kayikciog (2001) – 76,0 %, Lee (2005) – 80,0 %, Inciura (2006) – 63,0 %, Trope (2012) – 43,0 %, Rodriguez (2012) – 96,0 %, Rauh-Hain (2013) – 92,0 %, Colombo (2014) – 62,0 %, Rosen (2014) – 51,0 %, Bristow (2016) – 72,0 %. Отметим, что частота ИЦР со временем, напротив, снижается, поскольку все больше клиницисты выбирают вариант ПЦР.

Отсутствие полного охвата выполнения оптимальных циторедукций зависит от многих факторов, в частности, от отсутствия хирургических навыков исполнителя, от исходно имеющегося генерализованного процесса, от труднодоступности удаляемых опухолевых очагов. Уточнение и выявление причин недостаточного числа оптимальных циторедукций, позволит в дальнейшем оптимизировать программы лечения распространенных форм рака яичников.

Авторы отмечают, что на сегодняшний день единственным адекватным объемом хирургического лечения считается полная или оптимальная циторедукция. Пациентки с низкой вероятностью оптимальной или полной циторедукции могут рассматриваться как кандидаты для проведения неоадьювантной терапии. Неинвазивные методы не доказали диагностической ценности при оценке стадийности и резектабельности опухолевого процесса. Однако, оптимальную циторедукцию удастся выполнить лишь в незначительном количестве случаев (4,0 %) у ограниченного количества больных, что связано с поздней диагностикой рака яичников, а в процессе циторедукции повторяются одни и те же ошибки. Тем самым, необходимым условием для улучшения результатов лечения является стандартизация подходов к лечению поздних стадий

рака яичников в условиях специализированных учреждений [75, 210, 220].

В обзорах по раку яичников поздних III-IV стадий изучались ОВ и ВБП по данным крупных рандомизированных исследований. В этих публикациях продемонстрированы низкие показатели медианы продолжительности жизни (ПЖ) в группе ИЦР и отмечено в последующем их улучшение (в 2010 г. – 30,0 мес., в 2013 г. – 24,5 мес.), в 2016 г. медиана ПЖ уже составляла 42,9 мес., в 2020 г. – 43,0 мес. [222, 225]. Возможно улучшение показателей медианы ПЖ в группе ИЦР связано с совершенствованием хирургических навыков и появление новых противоопухолевых лекарственных препаратов. Обращает на себя внимание, что в данной группе больных, медианы ПЖ и времени без прогрессирования все равно остаются не слишком высокими и мало отличаются между клиниками с разным уровнем хирургического лечения рака яичников.

В это же время в группе ПЦР операций отмечаются существенно более высокие показатели медианы ПЖ (41,0 мес. и 71,7 мес.) и медианы времени до прогрессирования (15,0 мес. и 21,7 мес.) в клиниках, которые позиционируют себя как проводящие агрессивную хирургию первичного рака яичников [11, 34, 111, 196, 202, 226, 228].

Несмотря на дискуссии, полная циторедукция положительно влияет на выживаемость. Однако, даже с учетом выгодных позиций полной циторедукции в плане выживаемости, остаются ситуации, в которых ее осуществление невозможно. В таких ситуациях прибегают к неоадьювантной химиотерапии. В клинических рекомендациях по раку яичников изложены следующие алгоритмы: 4-6 курсов платиносодержащей химиотерапии рекомендованы пациенткам с IA, IB стадиями с серозными карциномами high-grade, со светлоклеточным гистологическим типом и тем, кому не выполнены процедуры хирургического стадирования [18].

Однако, необходимо продолжать исследование, направленное на определение более полного перечня таких клинических ситуаций и определение более четких критериев.

Основная гипотеза исследований сравнения ОВ больных при

распространенном раке яичников после ПЦР операции и после неоадьювантной химиотерапией с ИЦР операцией заключается в лучшей ОВ после ПЦР операции.

Наилучшие результаты выживаемости наблюдались у больных, которым проводили первичную операцию с последующей химиотерапией на основе платины. При этом у этих больных чаще возникали хирургические осложнения, чем у пациентов, перенесших неоадьювантную химиотерапию [163, 164, 196].

В рандомизированном исследовании SCORPION, опубликованном Fagotti A. с соавт. больным распространенным раком яичников выполнялась диагностическая лапароскопия, которая позволяла разделить больных на две группы: первой группе выполнялась ПЦР операция, второй группе неоадьювантная химиотерапия. По статусу ECOG 0-1, более 80,0-85,0 % больных имели IIIС стадию заболевания, 90,0 % больных в первой и второй группе выполнена оптимальная циторедукция. Статистической разницы между оптимальной ПЦР и ИЦР не было в двух группах. Оптимальные ИЦР операции и оптимальные ПЦР операции показали сопоставимые показатели – 45,5 % в группе оптимальной ПЦР и 57,7 % в группе ИЦР ($p = 0,206$). Медиана ВБП и ОВ составили 15,0 и 41,0 мес. для пациентов, которым была выполнена ПЦР, по сравнению с 14,0 и 43,0 мес. для пациентов, которым была назначена неоадьювантная химиотерапия, соответственно (отношение рисков ($OR = 1,1$: 95 % ДИ 0,8-1,4; $p = 0,73$ и $OR = 1,1$: 95 % ДИ 0,8-1,6, $p = 0,56$, соответственно), тем самым, результаты обеих групп сопоставимы. Наиболее распространенным осложнением III степени тяжести был плевральный выпот, потребовавший дренирования грудной полости у 17 из 55 больных (30,9 %) в группе ПЦР и у 1 из 52 больных (1,9 %) в группе неоадьювантной химиотерапии ($p = 0,0001$). Среди ранних осложнений IV степени тяжести в 5,4 % встречались повторные операции по поводу послеоперационного кровотечения, септическая полиорганная недостаточность, в 3,6% случаях произошли летальные исходы вследствие развившейся острой сердечно-легочной недостаточности, которые наблюдались только в группе ПЦР. Было отмечено, что показатели качества жизни по нескольким шкалам улучшаются с течением времени в обеих группах. Эмоциональное функционирование, когнитивные функции,

тошнота, рвота, одышка, бессонница и выпадение волос были статистически и клинически лучше в группе больных ПЦР по сравнению с группой неoadъювантной химиотерапии. Тем самым, лучшие показатели по осложнениям были получены для больных с неoadъювантной химиотерапией, чем у больных с ПЦР [120, 148, 191, 202].

В рандомизированном исследовании EORTC авторы сравнивали результаты лечения метастазированного рака яичников методом ПЦР и неoadъювантной химиотерапией. Для обеих групп медиана ВВП составила 12,0 мес., а ОВ – 30,0 мес. Авторы исследования отметили, что предпочтительной стратегией начального лечения пациенток с распространенным раком яичников III-IV стадий должна оставаться ПЦР. Неoadъювантную химиотерапию следует проводить тем пациентам, у кого оптимальная циторедукция невозможна [83].

В рандомизированных исследованиях Vergote I. С соавт. (2010) и Kehoe S. с соавт. ОВ больных раком яичников III-IV стадий при неoadъювантной химиотерапии не уступала ОВ больных, которым проведена ПЦР [163, 167, 201]. Авторы считают, что в данной группе больных проведение неoadъювантной химиотерапии является приемлемым алгоритмом лечения.

По данным Kehoe S. с соавт. в рандомизированном исследовании CHORUS у больных раком яичников III-IV стадий ОВ при неoadъювантной химиотерапии не уступает показателям ОВ после первичной операции. Проведение химиотерапии до операции является приемлемым стандартом лечения больных с распространенным раком яичников. Медиана ОВ в двух группах пациентов (первая – ПЦР; вторая – неoadъювантная химиотерапия) составила 22,6 мес. в группе ПЦР по сравнению с 24,1 мес. при неoadъювантной химиотерапии. Медиана времени до прогрессирования составила в первой группе 19,3 мес. и во второй группе 11,7 мес. Показатель относительного риска смерти составил 0,87 в пользу неoadъювантной химиотерапии (95 % ДИ 0,7-1,1). Осложнения встречались чаще в группе ПЦР, чем в группе пациентов, получающих неoadъювантную химиотерапию и фиксировались в 24,0 % и 14,0 % больных соответственно ($p = 0,0007$). В группе ПЦР была выше летальность в течение 28 дней после операции, чем в группе неoadъювантной

химиотерапии, которая возникла соответственно у 6,0 % (14 больных) и у 1 пациентки (< 1,0 %), $p = 0,001$. Наиболее распространенными послеоперационными осложнениями в группе ПЦР и ИЦР было кровотечение – 8 и 14 больных соответственно (3,0 % и 6,0 %). У 110 из 225 больных (49,0 %), получавших ПЦР, и у 102 из 253 больных (40,0 %), получавших неоадьювантную химиотерапию, отмечался токсический эффект, связанный с химиотерапией III-IV степени тяжести ($p = 0,0654$), который проявлялся неосложненной нейтропенией (20,0 % и 16,0 % соответственно). Один летальный случай в виде токсического эффекта – нейтропенический сепсис, имел место в группе неоадьювантной химиотерапии [195].

В работе Vergote I. с соавт. (2010) промежуточная операция не уступала первичной циторедукции с последующей химиотерапией в качестве варианта лечения больных раком яичников III-IV стадий. После ПЦР чаще возникали послеоперационные осложнения, чем после ИЦР. В группе ИЦР по сравнению с группой ПЦР коэффициент риска смерти составил 0,9 (95 % ДИ 0,8-1,1; $p = 0,01$), коэффициент риска прогрессирования заболевания составил 1,0 (95 % ДИ 0,9-1,2; $p = 0,01$). Полная резекция всех макроскопических проявлений заболеваний (при первичной или интервальной операции) была самой сильной независимой переменной в прогнозировании ОВ у больных [163, 164, 176, 177, 182, 196, 201].

Исследования Тюляндиной А.С., проведенные в десятилетние периоды 1995-2005 гг. и 2006-2017 гг. по сравнению эффективности лечения рака яичников III-IV стадий показали, что совершенствование и последующее лечение рецидивов, появление новых препаратов, увеличивают показатели ОВ в сравнении по десятилетиям именно в группе больных, которых оперировали на первом этапе, медиана ПЖ выше на 34,2 мес. ($p = 0,0001$), в группе ИЦР медиана ПЖ выше на 8,0 мес. ($p = 0,14$) [65].

Du Bois A. с соавт. (2009) в исследованиях AGO-OVAR 3, 5 и 7 распространенного рака яичников, проведенных в период с 1995 по 2002 гг. определена прогностическая роль полной, оптимальной и неоптимальной циторедукции. Проанализировано 3 группы больных ($n=3126$) с распространенным

раком яичником, которым выполнили полную циторедукцию (группа 1), оптимальную циторедукцию с остаточной опухолью 1-10 мм (группа 2), неоптимальную циторедукцию с остаточными участками опухоли > 1 см в диаметре (группа 3). По данным многофакторного анализа выявлены более лучшие показатели ОВ и ВБП в группе 1 с полной циторедукцией по сравнению с группами 2 или 3 ($p < 0001$) [210].

В настоящее время проводится европейское исследование по выживаемости пациентов с раком яичников, где сравниваются две группы больных раком яичников III-IV стадии, которым проводится ПЦР с последующим проведением 6 циклов химиотерапии на основе платины (первая группа) и ИЦР, после гистологического подтверждения заболевания третьего цикла неoadъювантной химиотерапии, на основе платины (вторая группа). При окончательном анализе 605 пациентов (44%) умерли. Различий в ОВ не наблюдалось (отношение рисков 0,99, 95 % [ДИ] 0,83–1,17, $p = 0,86$; медиана 62,0 месяца при приеме препаратов по сравнению с 62,8 месяца при приеме плацебо). Анализ подгрупп в соответствии с факторами стратификации, клиническими характеристиками и статусом риска не выявил различий в общей выживаемости между группами лечения [81]. Аналогичное исследование проводят азиатские клиницисты с целью сравнения выживаемости пациентов с ПЦР и химиотерапией и неoadъювантной химиотерапией с ИЦР при раке яичников III-IV стадий [99, 222, 230]

Выбор между тем или иным подходом к лечению распространенного рака яичников основывается на нескольких факторах: (1) резектабельность заболевания; (2) факторы пациента, такие как возраст, уровень альбумина и индекс массы тела; (3) пожелания пациента; (4) общее функциональное состояние [149].

Таким образом, нет единого подхода к выбору ПЦР или ИЦР, есть клиницисты, которые предпочитают рак яичников III-IV стадий оперировать после неoadъювантной химиотерапии для минимизации осложнений и те, которые отдают предпочтение первичной операции с целью уменьшения опухолевых масс. При этом все больше подтверждений получает гипотеза лучшей выживаемости пациенток с распространенным раком яичников при полной ПЦР.

Необходимо проведение дальнейших исследований для выработки единого критерия в той или иной тактике. Таким образом, лечение рака яичников включает установление точной хирургической стадии и выполнение максимальной циторедуктивной операции.

В историческом аспекте частота оптимальных ПЦР за счет формирования и улучшения подходов к хирургии рака яичников, неуклонно возрастает – от 36,0-72,0 % в 1990-1997 гг., 51,0-80,0 % в 2000-2009 гг., до 43,0-96,0 % – в 2012-2016 гг.

1.1.2 Противоопухолевая лекарственная терапия первичного рака яичников

Противоопухолевая лекарственная терапия первичного рака яичников основана на комбинированном воздействии препаратов платины, которые комбинируют с таксанами.

В исследовании 724 больных раком яичников отмечено большее влияние на продолжительность жизни качество и сроки проводимого стандартного лечения комбинациями химиотерапии I линии (сохранение доз и интервалов химиотерапии). У больных со светлоклеточной и муцинозной аденокарциномой яичников в I линии лечения доказано преимущество комбинации цисплатина с иринотеканом [200].

Оценка эффективности комбинаций противоопухолевой лекарственной терапии у больных раком яичников III-IV стадий показало, что больной лучше отвечает на комбинацию цисплатина-паклитаксела, чем на цисплатина-циклофосфамид ($p = 0,01$), однако в первой группе чаще отмечались осложнения [207].

В работе Piccart M.J. с соавт. (2000), также схема химиотерапии цисплатин-паклитаксел показала лучший результат при лечении больных с распространенными стадиями рака яичников, чем применение схемы цисплатин-циклофосфамид [200].

В рандомизированном исследовании применения двух комбинаций

химиотерапии при раке яичников схема паклитаксел-карбоплатин и паклитаксел-цисплатин оказалась такой же эффективной, более удобной по времени введения и отсутствию побочных эффектов. Карбоплатин вызывал меньше осложнений [93].

В рандомизированном исследовании ICON8, с включением 1556 больных раком яичников IC-IV стадией, результаты лечения не имели значимой разницы между проведением ПЦР, неоадьювантной химиотерапии с ИЦР и только химиотерапии, еженедельная высокодозная химиотерапия первой линии не улучшала ОВ или ВБП по сравнению со стандартной 3-недельной химиотерапией и не должна использоваться в терапии первой линии рака яичников [171, 254].

В рандомизированном исследовании MITO7 с анализом 810 больных первичным раком яичников IC-IV стадий, при лечении паклитакселом и карбоплатином показаны одинаковые результаты ОВ и ВБП. При этом показатели токсичности при еженедельном режиме химиотерапии были ниже, и авторы сделали заключение, что данную схему возможно назначать ослабленным больным раком яичников с ECOG > 2 и пожилым больным [93].

Таким образом, химиотерапия по схеме паклитаксел-карбоплатин является приемлемой схемой лечения больных с впервые выявленным раком яичников I-IV стадий и имеет лучший профиль токсичности, чем паклитаксел-цисплатин [18].

С открытием взаимосвязи между ростом опухоли и ангиогенезом появились препараты, ингибирующие ангиогенез, и впоследствии была продемонстрирована их эффективность [37, 38].

1.1.3 BRCA 1 и 2 – статус при раке яичников

Поиск биологических маркеров для селекции больных раком яичников является приоритетной задачей онкологии. Объектом повышенного интереса исследователей в последнее десятилетие стал наследственный рак яичников, возникновение которого в большинстве случаев связывают с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Гены BRCA1 и BRCA2 являются супрессорами опухолевого роста, координируют регуляцию клеточного роста клеток, обеспечивают

репарацию повреждений ДНК [1]. Клетки с мутациями данных генов не обладают функциями в полной мере, репарация поврежденных участков ДНК в таких клетках не происходит, что располагает к их злокачественной трансформации [25]. В то же время обнаружено, что в клетках опухоли при наличии данных мутаций также формируется дефект репарации ДНК, а в случае воздействия на онкоклетки препаратами платины наблюдается их синтетическая гибель леток. Тем самым, возникло предположение о том, что носители мутаций в генах BRCA более чувствительны к препаратам платины, действие которых таргетировано на разрушение ДНК опухолевых клеток [12, 31, 108]. Значимая роль мутаций в генах BRCA1/2 в формировании ответа на химиотерапию при раке яичников ДНК-повреждающими агентами описана в ряде исследований [152, 153, 154]. В ряде исследований также доказана чувствительность к первичной платиносодержащей терапии у пациенток с эпителиальными формами злокачественных новообразований яичников, которые являлись носительницами мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [1, 12, 25, 103]. Подтверждена значительная роль наличия мутации в гене BRCA1 как маркера ответа на платиносодержащую химиотерапию. В связи с чем авторы рекомендуют скрининг для оценки ответа пациентов на назначаемую химиотерапию [108, 212].

Таким образом, наличие определенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, ведущие к формированию недостаточности репарационных процессов в клетках опухоли, можно рассматривать как критерий для назначения определенной цитостатической терапии. Немаловажное значение будут иметь исследования, направленные на уточнение конкретных аллелей данных мутаций.

Кумулятивная заболеваемость раком яичников к возрасту 80 лет среди женщин с мутациями BRCA1 составила 24,0 %, среди женщин с мутациями BRCA2 – 8,4 % [1, 29, 62, 237]. Частота носительства мутаций BRCA различается по регионам и странам [161, 183, 194].

У носителей BRCA-мутаций чаще всего развивается серозный рак яичников высокой степени злокачественности, который быстро приобретает метастатическое течение [32, 103, 180, 236].

Мутации в гене BRCA1/2 были обнаружены у 14,1 % больных в целом, в том числе, у 16,6 % пациентов с серозным раком (17,1 % пациентов с серозной карциномой high-grade). В нормальных клетках гены BRCA1 и BRCA2 обеспечивают репарацию двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Изменения в генах BRCA 1/2 могут быть представлены герминальными или соматическими мутациями. Также подвергаться изменениям могут и другие гены системы гомологичной рекомбинации [1, 12, 25, 134]. Наиболее частой герминальной мутацией BRCA1 в России является 5382insC (до 68,0 %) [65], значительно реже встречаются 4153delA, 2080delA, 3819delGTAAA, 300T>G, 185delAG и др. [1, 12, 25].

У больных раком яичников и наличием мутации BRCA1/2 вероятность развития висцеральных метастазов (печень, селезенка, головной мозг или легкие) была выше в течение 2,0 мес. после первого прогрессирования (30,4 %), чем у пациенток без мутаций (22,3 %), $p = 0,09$. Пациенты с мутациями в генах BRCA1/2 чаще реагировали на платиновые и на неплатиновые схемы лечения при рецидиве рака, чем пациенты с отсутствием мутации. Тем самым, можно констатировать, что больные раком яичников с наличием мутации в генах BRCA1/2 лучше реагируют на цитостатические платиносодержащие препараты [103].

Наличие мутации BRCA у больных раком яичников оказывает значительное влияние на показатели выживаемости. Больные раком яичников и наличием мутации в гене BRCA1 или BRCA2 имеют лучшие показатели 5-летней выживаемости, которая составила 36,0 % при отсутствии мутации, 44,0 % при наличии мутации BRCA1 и 52,0 % у носителей мутации BRCA2 [87, 103, 152, 153, 154, 204].

При применении в терапевтической линии PARP-ингибиторов (поли(АДФ-рибозо)полимераза) у пациентов с мутациями в генах BRCA1/2 инактивация эксцизионного механизма репарации ДНК клеток вызывает нестабильность клетки с ее последующей гибелью [2, 68, 79, 96, 102, 186, 187, 189, 192].

Из числа PARP-ингибиторов первым был одобрен для применения в качестве поддерживающей терапии при платиночувствительных рецидивах рака

яичников олапариб. Основанием для одобрения олапариба стали результаты рандомизированных исследований [114, 121, 157, 188, 193, 194, 202, 203, 205, 212]. Данные исследования показали достоверное увеличение ВВП на фоне приема олапариба по сравнению с плацебо. У больных раком яичников с наличием мутации в генах BRCA1/2 в группе олапариба была значительно выше медиана ВВП – 112,0 мес. ($p < 0,0001$). Поддерживающее лечение олапарибом в дозе 400 мг два раза в день (капсулы) у больных с чувствительным к платине рецидивом, увеличило ВВП по сравнению с плацебо – медиана ВВП 8,4 мес. по сравнению с 4,8 мес. по завершении химиотерапии, ($p < 0,001$) [2].

Результаты рандомизированного исследования SOLO2/ENGOT-Ov21 усилили доказательную базу использования олапариба при лечении рецидивов рака яичников. В этом анализе проведено сравнение результатов терапии больных с серозным или эндометриоидным раком яичников высокой степени злокачественности с гистологически подтвержденными рецидивами. Все больные были распределены случайным образом (2:1) для приема таблеток олапариба 300 мг два раза в сутки ($n = 196$) или плацебо ($n = 99$). В исследовании оценивалась первичная конечная точка ВВП, вторичная конечная точка – ОВ. Медиана наблюдения составила 65,7 мес. при приеме олапариба и 64,5 мес. при приеме плацебо. Медиана ОВ составила 51,7 мес. при приеме олапариба и 38,8 мес. при приеме плацебо ($p = 0,054$). В группе олапариба медиана ОВ на 12,9 мес. выше по сравнению с плацебо, однако статистическая значимость не была достигнута. Таким образом, можно говорить о лишь о клинически значимом преимуществе олапариба у больных с платиночувствительным рецидивом BRCA-ассоциированного рака яичников [114, 152, 154, 156, 173, 174, 175, 179, 212, 251].

В рандомизированном исследовании ARIEL3 изучена клиническая эффективность третьей (или более поздней) линии лечения, где в качестве препарата в терапии больных BRCA-ассоциированным, платиночувствительным серозным или эндометриоидным раком яичников высокой степени злокачественности с наличием полного или частичного ответа на лечение применяли рукапариб. Это ещё один представитель группы PARP-ингибиторов.

Больные были случайным образом распределены на две группы 2:1 для приема перорально рукапариб по 600 мг два раза в день или плацебо в течение 28-дневных циклов. В исследовании оценивалась первичная конечная точка – ВБП, вторичная конечная точка – ОВ. Рукапариб получали 375 из 564 больных (66,0 %) и 189 из 564 больных (34,0 %) – плацебо. Медиана ВБП у больных с BRCA-ассоциированным раком яичников составила 16,6 мес. в группе рукапариб и 5,4 мес. у больных в группе плацебо ($p < 0,0001$). Осложнения III-IV степени тяжести, связанные с лечением, были зарегистрированы у 209 из 375 больных (56,0 %) в группе рукапариб и 28 из 189 больных (15,0 %) в группе плацебо. Чаще всего среди осложнений встречались анемия и увеличение уровня печеночных трансаминаз. Тем самым, частота подтвержденного ответа на лечение составила 54,0 %. Рукапариб статистически значимо увеличивал ВБП при назначении в поддерживающем режиме у больных с платиночувствительным раком яичников, имел приемлемый профиль переносимости [215].

Изучение эффективности олапариб у больных ($n = 260$) первичным раком яичников III-IV стадий, ответивших на платиносодержащую химиотерапию, представлена в исследовании SOLO1/GOG 3004, в котором сравнивалась эффективность поддерживающей терапии олапарибом ($n = 260$) с плацебо ($n = 131$) по конечным точкам: ОВ и ВБП, продолжительность исследования составила 2 года. Авторы сделали заключение, что применение олапариб в поддерживающем режиме у больных первичным распространенным BRCA-ассоциированным раком яичников имеет статистически значимое увеличение ОВ и ВБП. Олапариб, значительно улучшал ВБП по сравнению с плацебо у больных с наличием мутации в генах BRCA1/2, медиана ВБП не была достигнута. Польза от 2-летней поддерживающей терапии олапарибом сохранялась и после окончания лечения, увеличивая медиану ВБП более чем на 4-5 лет [152].

По мнению отечественных авторов, у пациенток с мутациями BRCA и впервые выявленным метастатическим эпителиальным раком яичников, ответивших на химиотерапию 1-й линии, применение олапариб в качестве

поддерживающей монотерапии позволяет статистически значимо уменьшить риск смерти на 36,0 % по сравнению с плацебо [121, 152, 153, 154].

На сегодняшний день разработано множество таргетных молекулярных агентов, которые требуют дальнейшего изучения, укрепления доказательной базы для клинического применения, уточнения и поиска более четких критериев для их применения.

1.2 Лечение рецидивов рака яичников

Несмотря на увеличение агрессивности первичных циторедуктивных вмешательств, внедрение внутрибрюшинной и дозоинтенсивной химиотерапии, а также таргетной терапии, у 70,0 % больных раком яичников поздних стадий возникает прогрессирование [111, 207, 250].

Прогрессирование рака яичников в подавляющем большинстве случаев означает смерть от этого заболевания. Основная задача лечения больных с рецидивом – продление жизни и улучшение ее качества.

Основная цель повторных циторедуктивных вмешательств – попытка повысить эффективность химиотерапии второй линии.

Для оценки факторов ОВ после повторной циторедуктивной операции у больных с клинически диагностированными рецидивами рака яичников, с медианой бесплатинового интервала 16,0 мес. показана достоверная значимость для таких клинических факторов как: время от окончания первичного лечения более 12,0 мес. ($p = 0,002$) и размер остаточной опухоли во время ПЦР менее 2 см ($p = 0,004$). Таким образом, повторная циторедуктивная операция может продлить жизнь больным с рецидивом рака яичников. Лечение рецидива рака яичников должно всегда проходить с назначением химиотерапией ($p = 0,04$) [11, 105].

В рандомизированном исследовании DESKTOP при анализе факторов, влияющих на ОВ у больных с рецидивом рака яичников в зависимости от времени окончания первичного лечения (13,5 % больных – 6,0 мес.; 23,6 % – 6,0-12,0 мес. и 62,9 % – более 12,0 мес.) статистическую значимость имело наличие асцита ($p =$

0,004), наличие остатков опухоли после повторной операции ($p < 0,001$), включение препаратов платины в состав химиотерапии после повторной циторедукции ($p = 0,015$). При полной повторной циторедукции медиана ПЖ составила 45,2 мес. ($p < 0,0001$) [224.].

Данные, представленные Тюляндиной А.С. (2018) о проведении ПЦР по поводу рецидива рака яичников, позволяют увеличить медиану ПЖ больных раком яичников с момента операции по поводу рецидива при выполнении полной циторедукции ($n = 34$), которая была в два раза выше, чем при выполнении неполной циторедукции и составила 59,2 мес. и 32,6 мес. соответственно ($p = 0,1$), при медиане наблюдения 29,9 мес. [65].

Ретроспективный анализ, представленный van de Laar R. с соавт. и опубликованный в 2016 г., в который включены больные с рецидивом рака яичников ($n = 408$) при проведении однофакторного и многофакторного анализа повторных циторедукций у больных раком яичников с различным временем от окончания первичного лечения (1,5 % – менее 6,0 мес., 8,8 % – 6,0-12,0 мес., 71,8 % – 12,0-60,0 мес., 15,9 % – 60,0-120,0 мес., 2,0 % – более 120,0 мес.) показал, что статистическую значимость имела остаточная опухоль после повторной циторедукции ($p < 0,001$), время от окончания первичного лечения более 12,0 мес. ($p = 0,001$), проведение повторной циторедукции без проведения предоперационной химиотерапии ($p = 0,001$) [223].

В рандомизированном исследовании GOG-213 485 больных с платиночувствительными рецидивами рака яичников больные распределялись в группу повторной циторедукции с последующей химиотерапией или в группу только химиотерапии, проведение 1 раз в 21 день по схемам паклитаксел+карбоплатин или паклитаксел+гемцитабин, с добавлением бевацизумаба и без него. В группе хирургического лечения и только химиотерапии медиана ПЖ составила 53,6 мес. и 65,7 мес. соответственно (ОР = 1,3; 95 % ДИ 0,9-1,8), а медиана ВБП – 18,2 мес. и 16,5 мес. соответственно (ОР = 0,9; 95 % ДИ 0,7-1,1). Добавление бевацизумаба к химиотерапии позволило увеличить ОВ с 37,3 мес. до 42,2 мес., различия имели «пограничную» статистическую значимость, ОР = 0,8;

95 % ДИ 0,7-1,0, $p = 0,056$, что соответствует результатам других исследований [89, 105, 178]. Результаты GOG-213-исследования продемонстрировали, что, несмотря на статистически значимое увеличение ВВП при выполнении полной циторедукции, эта тактика лечения не позволяла улучшить отдаленные результаты у пациенток с платиночувствительными рецидивами и продолжительность их жизни.

В продолжающемся рандомизированном исследовании DESKTOP III были включены больные, которые отвечали критериям «AGO-Score»: с 0 баллом по шкале ECOG, объемом асцита менее 500,0 мл и полная первичная циторедукция. Больные ($n = 408$) были рандомизированы на две группы: 1 группа повторная циторедукция с платиносодержащей химиотерапией, 2 группа – проведение только химиотерапии. У этих больных с первым платиночувствительным рецидивом выполнение полной повторной циторедукции добавляло 7,0 мес. к ВВП. Наличие остаточной опухоли нивелировало этот эффект ($p = 0,89$). Полная циторедукция была достигнута у 72,5 % больных. В группе повторной циторедукции + химиотерапии и только химиотерапии медиана ВВП составила 19,6 мес. и 14,0 мес. соответственно ($p < 0,001$) [111].

Обращает на себя внимание, что в исследовании DESKTOP III предложены четкие критерии отбора пациенток для проведения повторных циторедуктивных операций – «AGO-Score», в исследовании GOG-213 четкие критерии отбора пациенток для данной тактики лечения отсутствовали. В протоколе GOG-213 были даны только указания, что целью повторной циторедукции является полное удаление всей макроскопической опухоли, а ее достижение при наличии канцероматоза брюшины или метастазов в паренхиму внутренних органов маловероятно. В исследовании GOG-213 заложен длительный период времени между выполнением повторной циторедукции и началом второй линии химиотерапии (медиана времени между хирургическим лечением и началом химиотерапии составила 30 дней). Значительный временной интервал между хирургическим и химиотерапевтическим лечением способствует репопуляции опухолевых клеток и может нивелировать преимущества циторедукции. В

исследовании GOG-218 было показано, что при достижении полной циторедукции увеличение времени до начала химиотерапии более 25 дней значительно повышает риск смерти пациенток, ОР = 3,4; 95 % ДИ 1,7-7,0) [89, 111].

Кроме того, отмечены нехарактерно высокие показатели медианы ПЖ больных 53,6 мес. в сравнении с другими исследованиями [112, 113]. Это указывает на включение в исследование GOG-213 тщательно отобранных пациентов и ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на всю популяцию больных с рецидивирующим раком яичников. Кроме того, не исключена вероятность последующего прохождения хирургического лечения пациентками из контрольной группы, что также могло привести к исчезновению различий между группами. Учитывая противоречивость результатов исследования GOG-213 отказ от повторных циторедукций представляется нецелесообразным до публикации окончательных результатов исследования DESKTOP III.

Опубликованные предварительные результаты рандомизированного исследования SOC-1, проведенное китайскими онкологами, в которое включены больные ($n = 357$) с платиночувствительным рецидивом рака яичников с интервалом без платины не менее 6,0 мес. после окончания химиотерапии первой линии. Больным была проведена повторная циторедуктивная операция с последующей химиотерапией (6 трехнедельных циклов введения паклитаксела (175 мг/м^2) или доцетаксел (75 мг/м^2) + карбоплатин (5 мг/мл/мин). Больные рандомизированы две группы: первая группа ($n = 182$) повторная циторедукция + химиотерапия, 2 группа ($n = 175$) – химиотерапия. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ, проанализированные у всех больных, независимо от полученного лечения. Медиана наблюдения составила 36,0 мес. В группе хирургического вмешательства медиана ВБП составила 17,4 мес., в группе химиотерапии – 11,9 мес. ($p < 0,0001$). В группе хирургического вмешательства медиана ОВ составила 58,1 мес., в группе химиотерапии – 53,9 мес. Вторичная циторедукция с последующей химиотерапией ассоциируется со значительно более длительной ВБП, чем только химиотерапия у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников [216].

Рандомизированное исследование AGO-OVAR, в котором анализировалась ОБ больных раком яичников IV стадией, продемонстрировало медиану ВБП и ОБ больных 12,6 мес. и 26,1 мес. соответственно. Статистически значимыми прогностическими переменными для оценки ОБ были остаточная опухоль, муцинозный гистологический тип, наличие канцероматоза. У больных с макроскопически полной резекцией наблюдалось статистически значимое увеличение ОБ, у больных с остаточной опухолью до 1 см и у больных с остаточной опухолью более 1 см результаты были схожими. Макроскопически полная резекция при раке яичников IV стадии, независимо от локализации отдаленного метастазирования, является важным прогностическим фактором [210].

Таким образом, противоречивые данные исследований сходятся в том, что для успешного лечения рецидивирующего рака яичников показано преимущество назначения платиновых комбинаций при частично платиночувствительном рецидиве рака яичников и высокая эффективность антрациклинсодержащих режимов с необходимостью включения бевацизумаба в программу терапии – при платинорезистентном рецидиве [20, 72, 80, 85].

1.3 Молекулярно-генетические факторы риска и иммунологические механизмы патогенеза рака яичников

Молекулярно-генетические исследования показали, что гистологические варианты рака яичников имеют различные генетические повреждения и биологический ответ на лечение [123, 124, 198, 243]. На основе морфологических и молекулярно-генетических исследований серозный рак яичников классифицируется на карциномы I и II типов, соответствующих низкой степени злокачественности (low-grade) и высокой степени злокачественности (high-grade) [7, 17, 124, 130, 134, 151, 197, 239].

Онкогенез – это сложный многоступенчатый процесс появления новообразования, вызывающий формирование микроокружения опухоли (МО),

которое состоит из измененных клеток, перепрограммированных для развития опухоли. МО влияет на прогрессирование опухоли, ее ангиогенез и метастазирование, являясь важным регулятором опухолевого процесса [25, 47, 64, 182, 253]. Опухоль-ассоциированные макрофаги (ТАМ), воздействуя на МО, оказывают существенное влияние на прогрессирование опухоли и резистентность к терапии [24, 46, 143, 145, 182, 214], способствуют экстравазации циркулирующих опухолевых клеток в удаленных местах, что приводит к постоянному росту метастатических колоний [47, 77, 78, 90, 144, 214, 244].

Т-клетки МО опухоли находятся в состоянии гипореактивности, тем самым происходит механизм истощения CD4⁺ и CD8⁺ клеток [95, 98, 158]. На состояние CD8⁺ в МО оказывает влияние их старение [95, 136]. Состояние истощения Т-клеток является обратимым состоянием и активно используется в иммунотерапии.

Одним из распространенных типов Т-лимфоцитов в МО являются цитотоксические CD8 Т-клетки памяти, которые способны вносить свой вклад в благоприятный прогноз лечения опухоли, уничтожая опухолевые клетки с поддержкой CD4 Т-клеток [95, 98, 136].

Pizarro D. с соавт. (2023) оценивали наличие CD4 и CD8 лимфоцитов в эпителии (iCD4⁺ и iCD8⁺) и стромальных компартментах (sCD4⁺ и sCD8⁺), подсчитывая количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) в каждом компартменте серозной карциномы яичников high-grade. Корреляции между типами TIL, стадией заболевания и возрастом не обнаружено. Отмечено, что при ранних стадиях серозного раке яичников high-grade независимыми прогностическими факторами ОВ являются возраст и iCD8⁺ и iCD4⁺. Высокая инфильтрация iCD8⁺, низкая/умеренная инфильтрация iCD4⁺ ассоциировались с благоприятным прогнозом [237, 240, 241, 242].

CD3-инфильтрирующие опухоль Т-клетки были обнаружены в островках опухолевых клеток (внутриопухолевые Т-клетки) в 102 из 186 опухолей (54,8 %) [84, 95]. CD3⁺-клетки играют важную роль в развитии и правильном функционировании адаптивной функции иммунной системы, Т-цитотоксические лимфоциты CD3-клетки занимаются непосредственным уничтожением инфекций.

Роль в МО рака яичников не вполне ясна. Исследованные CD3 / CD28-костимулированные Т-клетки, используемые в адаптивной терапии, экспрессируют соответствующие рецепторы для хемокинов рака яичников, костимуляция CD3/CD28 усиливает исходную подвижность Т-клеток [145, 214, 240]. Кроме того, показано, что больные раком яичников с CD3-интраэпителиальными Т-клетками на момент постановки диагноза живут значительно дольше [84], что позволяет предположить, что активация противоопухолевого иммунитета может повысить их выживаемость.

У больных, с повышенным количеством циркулирующих CD14-моноцитарных клеток при постановке диагноза рака яичников в 3,3 раза выше вероятность наличия распространенной стадии заболевания (III-IV) (ДИ: 1,0-10,6), со значительной тенденцией к повышению уровня CD14- моноцитарных клеток ($p = 0,04$). В исследовании подтверждена потенциальная клиническая значимость CD14 - моноцитарных клеток в МО для прогнозирования заболевания [100, 110 258].

Высокая плотность CD16-инфильтрирующих опухоль иммунных клеток при рецидивирующем раке яичников связана с повышенной чувствительностью к химиотерапии и лучшей общей выживаемостью [90, 133].

Маркер СА-125 также является важным фактором для прогноза заболевания. В этой связи, после окончания первичного лечения необходимо определение СА-125 для более раннего выявления рецидива болезни. Повышение маркера воспринимается как сигнал к немедленному началу лечения 2-й линии [211].

С помощью иммунологических контрольных точек клетки опухолей, таких как рецептор апоптоза PD-1 и его лиганд PD-L1, опухоли способны ускользать от иммунного ответа, приобретая тем самым устойчивость к действию иммунной системы [190, 213]. PD-1 (продуцируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов) – это отрицательный регулятор активации Т-клеток, его связывание с лигандом PD-L1 (продуцируется клетками опухоли и иммунными клетками МО) приводит к возрастанию иммуносупрессивного эффекта [76].

За последнее время все больший интерес обращен в сторону иммунного терапевтического лечения рака яичников. Это обусловлено прежде всего открытием сигнального пути чек-пойнтов (иммунологических контрольных точек) иммунитета PD-1 / PD-L1, регулирующих степень и продолжительность аутоиммунного ответа при сохранении собственных здоровых клеток. В клинической практике в последние годы все чаще используются препараты, блокирующие данный сигнальный путь [76, 101, 115, 131, 135, 137, 159].

Рецептор PD-1 имеет два лиганда – это PD-L1 и PDL2, которые относятся к семейству B7. Оба лиганда наравне продуцируются на Т-лимфоцитах дендритными клетками, участвующими в позитивной и негативной селекции Т-лимфоцитов [170]. Ингибиторные лиганды проявляют разнообразный диапазон экспрессии и регуляции, а также играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза [144]. Специфичность экспрессии данных лигандов отличается [76, 101, 170, 190]. Экспрессия PD-L1 опухолевых клеток ($TPS \geq 1$) присутствует только в 8% опухолей. При этом, отмечено, что в зависимости от стадии опухолевого процесса прогностические переменные варьируют в значительной степени. В этой связи необходимы дополнительные исследования, сосредоточенные на ранних стадиях серозного рака яичников высокой злокачественности для совершенствования стратификации этих патологий [190]. Pizarro D. с соавт. (2023) отметили, что из оцененных опухолей только 10 (8,1 %) экспрессировали PD-L1 более чем в 1,0 % клеток ($TPS \geq 1$) и были признаны положительными. Связи между экспрессией PD-L1 и возрастом или стадией не наблюдалось. Напротив, экспрессия PD-L1 ассоциировалась с TILs, и количество всех категорий TIL было значительно выше в PD-L1-позитивных опухолях [237].

В исследовании Kim J. с соавт. (2018) была проведена оценка уровней экспрессии PD-L1 в клетках опухоли для прогнозирования дальнейшего течения болезни. Были созданы тканевые микрочипы у 248 пациентов с раком яичников, иммунодепозиция PD-L1 была выполнена с использованием клона SP 263. Соответственно, PD-L1 был обнаружен в опухолевых клетках и инфильтрирующих лимфоцитах, интраэпителиальных и стромальных лимфоцитах, инфильтрирующие

опухолевую ткань. Наиболее часто PD-L1 экспрессировался в стромальных лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль. Многофакторный и однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что стромальная экспрессия PD-L1 была независимым прогностическим фактором, особенно при серозной карциноме яичников. Высокая стромальная экспрессия PD-L1 связана с увеличением ОБ и может служить благоприятным прогностическим фактором при раке яичников, особенно серозной карциноме high-grade [97].

На клетках многих типов злокачественных опухолей различного генеза, в том числе на клетках опухолей яичников была обнаружена экспрессия PD-L1 [101, 190, 213]. Цитотоксические лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, в своей существенной части экспрессирует рецептор PD-L1 по сравнению с неопухолевыми Т-клетками. Это позволяет предположить, что с помощью сигналов PD-L1 опухолевые моноциты могут регулировать функцию Т-клеток [76].

Появление лиганда PD-L1 на некоторых видах опухолевых клеток и лимфоцитах, инфильтрирующих их, связана со снижением ОБ больных, а уровень экспрессии на этих клетках может выступать в роли биомаркера для определения эффективности назначенной иммунотерапии анти-PD-L1 моноклональными антителами, при этом высокая экспрессия лиганда PD-L1 ассоциируется с повышенной агрессивностью опухоли и возрастанием риска летального исхода в 5 раз [144].

Опухолевые клетки таким способом создают механизм ускользания от иммунного ответа за счет повышенной экспрессии PD-L1, который в свою очередь, при взаимодействии с PD-1, находящимся на иммунных Т-клетках, подавляет их цитотоксическую активность [76, 144, 190].

Активация PD-1/PD-L1 пути является одним из важнейших механизмов обеспечения иммуносупрессии при различных опухолях. В следствие этого, рецептор PD-1 и его лиганд рассматривают как перспективные терапевтические мишени и предикторы эффективности анти-PD-1 / PD-L иммунотерапии [76, 101, 115, 131, 135, 137, 159]. Кроме того, выявлена взаимосвязь между экспрессией рецептора PD-1 и/или его лиганда PD-L1 с метастазированием и степенью

злокачественности рака яичников [87, 101, 190, 213]. Экспрессия PD-1/PD-L1 в опухолевых клетках, уровень CD3+, PD-1+ и PD-L1+ у TILs, уровни мРНК PD-1/PD-L1 улучшали показатели ОБ и ВБП. Все указанные прогностические факторы имели достоверную значимость для ВБП ($p < 0,035$), большинство из них и для ОБ [213].

Было выдвинуто предположение, что наличие мутации генов BRCA1/2 и количество TIL в серозных карциномах high-grade связаны с экспрессией PD-1 / PD-L1. Это делает данные варианты опухолей более чувствительными терапии ингибиторами PD-1 / PD-L1 [97].

Резюмируя вышесказанное, определение уровней экспрессии рецепторов CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 в опухолевом микроокружении может служить прогностическими маркерами ОБ и ВБП и требует дальнейшего изучения с определением более четких критериев для применения в широкой практике.

1.4 Факторы прогноза

Необходимо отметить, что анализ литературы демонстрирует изученность основных прогностических факторов риска при раке яичников [68, 75, 183, 217, 219, 221, 231]. Факторы прогноза исхода лечения рака яичников подразделяются на группы, связанные с индивидуальными характеристиками пациентки (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, общее состояние пациента); с биологическими характеристиками опухоли (стадия процесса, гистологический тип, наличие или отсутствие отдаленных метастазов); с результатами клинико-лабораторных методов исследования; с выбранной тактикой лечения.

Подходы к противоопухолевой лекарственной терапии рака яичников остаются прежними в течении уже порядка двадцати лет вне зависимости от гистологического типа опухоли и других молекулярно-биологических факторов (мутация BRCA1/2), стадии, возраста больных [1, 4, 7, 12, 16, 24, 25, 88, 94, 126, 128, 208, 209, 234, 245]. Возраст старше 60 лет, распространенные стадии рака яичников, серозная карцинома high-grade являются факторами, ухудшающими

прогноз и требующие большей агрессивности лечения [124, 125, 233, 235]. В виду своей высокой чувствительности к химиотерапии с препаратами платины пациенты с наличием мутации в генах BRCA1/2 имеют лучший прогноз.

Для ранних стадий рака важнейшую роль играет выполнение всех процедур хирургического стадирования [18, 23, 27, 120, 139, 141, 169, 246], тем не менее, до сих пор сохраняются проблемы в выполнении всех этапов хирургического стадирования, что ухудшает течение заболевания. Для поздних стадий рака яичников наибольшее значение для прогноза приобретает наличие и объем остаточной опухоли [4, 22, 26, 83, 111, 140, 142].

Наибольшее число исследователей при распространенном раке яичников склоняется к первичной циторедукции в полном оптимальном объеме с последующей химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов [6, 26, 74, 80, 81, 93, 104, 105, 109, 113, 119, 121, 149]. Наряду с этим, остаются исследования, которые доказывают, что неоадьювантная химиотерапия увеличивает шансы на оптимальную интервальную циторедукцию, однако, они устарели. С точки зрения отдаленных результатов лечения больных до сих пор не удается доказать статистически значимого различия между двумя подходами в лечении первичного распространенного рака яичников – полной или оптимальной первичной циторедукции и неоадьювантной химиотерапией с последующей циторедуктивной операцией. Важным моментом является тот факт, что все больше хирургов-онкологов говорят о важности внедрения агрессивной хирургической тактики как на первом этапе лечения больных, так и по поводу рецидива [104, 111, 165, 166, 167, 196, 225].

Первичное лечение больных распространенным раком яичников включает циторедуктивную хирургию и химиотерапию в комбинации препаратов платины и таксанов. Несмотря на высокую чувствительность заболевания к химиотерапии, у пациенток с III-IV стадией рака яичников в итоге развивается прогрессирование заболевания, устойчивое к химиотерапии [88, 167, 203, 252]. В этой связи, фундаментальными направлениями исследований при раке яичников является применение различных комбинаций химиотерапии на основе препаратов платины

и таксанов в первой линии лечения, а также попытки добавить к первой линии терапии и при рецидивах таргетные агенты в поддерживающем режиме [8, 9, 10, 41, 96, 106, 107, 113, 129, 162, 168, 172, 185].

В настоящее время уделяется внимание исследованию иммунного микроокружения опухоли. Иммунные клетки опухолевого микроокружения играют определенную роль в развитии патогенетического процесса при злокачественных новообразованиях, моделируя, в конечном итоге, прогноз заболевания, однако их роль при раке яичников недостаточно изучена, а имеющиеся данные не однозначны [3, 15, 78, 98, 137, 144, 145, 159, 169, 193].

Анализ основных факторов, влияющих на оценку показателей ОВ и ВБП у больных раком яичников I-IV стадии, может способствовать разработке персонализированного подхода к терапии, прогнозированию ее эффективности и повышению качества жизни пациенток. В связи с широкой распространенностью онкологических заболеваний, в частности злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, важным представляется изучение и представление опытов региональных центров и медицинских учреждений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе онкологического отделения хирургических методов лечения в онкогинекологии ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» проведено исследование, состоящее из двух блоков: ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) с диагнозом рак яичников, за период с 2004-2021 гг.; проспективное исследование, состоящее из определения опухоль-ассоциированных иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16) и экспрессии рецептора PD-L1 в опухолевом микроокружении у больных серозным раком яичников.

Для включения в исследование больных использовались данные канцер-регистра Приморского краевого онкологического диспансера о 2361 больной с пограничными и злокачественными новообразованиями яичников I-IV стадии, получавших лечение в период с 2004-2021 гг. В ретроспективный анализ включено 910 больных раком яичников I-IV стадий, поскольку у них представлены все данные анамнеза. Критериями отбора для включения в ретроспективный анализ были морфологически верифицированный диагноз эпителиальных форм злокачественных новообразований яичников у больных, получавших амбулаторное и/или стационарное лечение либо наблюдение в Приморском краевом онкологическом диспансере. Критерии исключений: отсутствие морфологической верификации диагноза, отказ от проведения противоопухолевого лечения, включающего проведение хирургического вмешательства и противоопухолевой лекарственной терапии. Данные включали следующее: дата постановки и снятия с учета, возраст, диагноз согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (коды МКБ-10: C56), клиническая стадия заболевания, гистологический тип злокачественных новообразований яичников, данные молекулярно-генетического исследования на наличие изменений нуклеотидных последовательностей генов BRCA1/2, объем хирургического вмешательства, варианты противоопухолевой лекарственной терапии, результаты наблюдения после терапии (стабилизация, прогрессирование, линии и их

количество), сопутствующие диагнозы, гинекологический анамнез.

Для проспективного исследования, использовался опухолевый материал 120 больных серозным раком яичников, которые получали лечение в период с 2020 по 2021 гг. Критериями отбора для исследования было наличие у пациенток серозного рака яичников, хранение материала при температурном режиме $+4^{\circ}\text{C}$, сроком < 6 мес. ИГХ-исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России).

Данные о результатах наблюдения за больными, включенными в исследование, извлекали из амбулаторных карт, историй болезни и электронной программы «ОНКОР» (oncor.pkmiac).

2.1 Клиническая характеристика больных

В ретроспективное исследование включены 910 пациенток с раком яичников всех стадий в возрасте от 20 до 82 лет, медиана возраста – 54,0 года [46-62]. Наиболее многочисленной была возрастная группа 51-60 лет – 273 человека – 30,0 % (Рисунок 1).

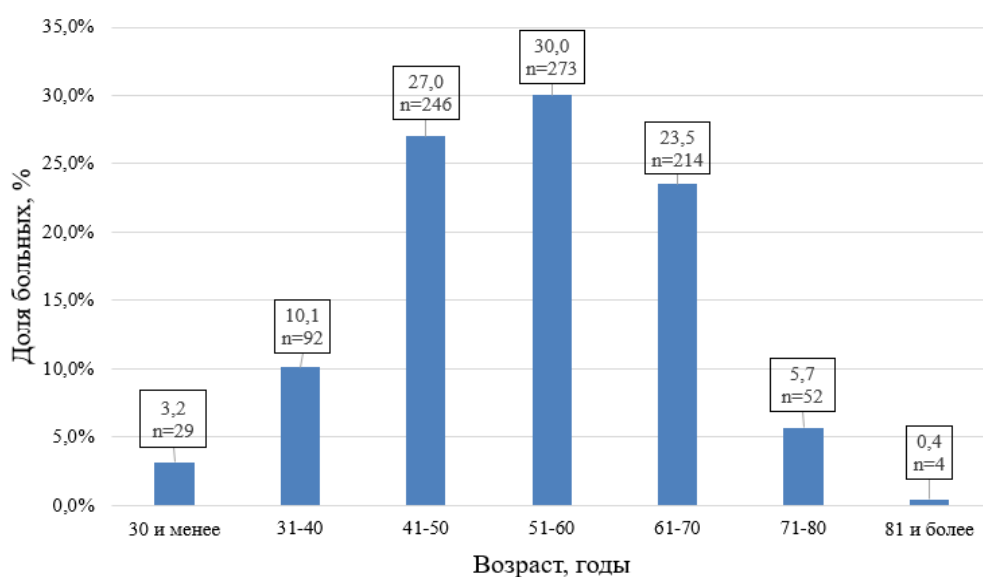


Рисунок 1 – Распределение больных раком яичников во возрасту

Характеристика гинекологического анамнеза больных, включенных в исследование представлена в Таблице 1. Информация о количестве беременностей указана у 663 больных, при этом у 14,5 % пациенток (96 женщин) беременностей не было. Сведения о родах имелись у 654 пациенток. Менее трех родов имели 74,3 % женщин, 3 и более родов 10,7 % женщин. Аборты были у 351 из 669 женщин (52,5 %).

Таблица 1 – Характеристика показателей гинекологического анамнеза больных раком яичников

Характеристики	Количество пациентов, всего (n = 910)	
	Число пациентов	Доля пациентов, %
Менархе:	654	100,0
- до 12 лет	258	39,4
- 12–13 лет	316	48,3
- позже 13 лет	80	12,3
Количество родов:	654	100,0
- не было родов	98	15,0
- 1–2 родов	486	74,3
- 3 и более	70	10,7
Беременности:	663	100,0
- были	567	99,1
- не было	96	14,5
Аборты:	669	100,0
- были	351	52,5
- не было	318	47,5
Менструальная функция:	798	100,0
- менструальный цикл сохранен	347	43,5
- менопауза до 45 лет	59	7,4
- менопауза с 55 и более	392	49,1
Прием КОК в анамнезе	148	16,3
Прием МГТ в анамнезе	8	0,9

Указание на характеристики менструального цикла имелись у 798 больных, при этом менструального функция была сохранена у 347 женщин (43,5 %), ранняя менопауза до 45 лет наблюдалась у 59 пациенток (7,4 %), поздняя менопауза после 55 лет отмечена у 392 женщин (49,1 %).

Анамнестические данные о курении указаны у 63,5 % больных (578 пациенток). Наибольший процент курильщиков был в возрасте 51-60 лет. Индекс

курильщика рассчитывался по формуле: количество выкуриваемых сигарет в день умножить на стаж курения (годы) и разделить полученное произведение на 20. Индекс курильщика более 10 был у 414 из 578 пациенток (71,6 %), более 20 у 98 из 578 пациенток (17,0 %) и более 30 у 66 из 578 пациенток (11,4 %).

Возможность расчета индекса массы тела (ИМТ) на момент установки диагноза была у 910 больных. Медиана ИМТ была 27,2, недостаточная масса тела ($\text{ИМТ} \leq 18,5$) была у 157 из 910 больных (17,5 %), нормальная (ИМТ 18,5-24,9) у 384 из 910 пациенток (42,0 %). Повышенная масса тела была у 369 из 910 больных (40,5 %) из них избыточный вес (ИМТ 25-29) наблюдался у 32 из 369 пациенток (8,6 %), ожирение I степени (ИМТ 30-34,9) выявлено у 243 из 369 женщины (65,9 %), ожирение II степени (ИМТ 35-39,9) – 84 из 369 пациенток (22,8 %) и ожирение III степени (морбидное, $\text{ИМТ} > 40$) – 10 из 369 пациенток (2,7 %).

Для оценки результатов лечения больных BRCA-ассоциированным раком яичников обследовано 361 из 595 больных (60,7 %) серозной карциномой яичников high-grade I-IV стадий на наличие мутаций в генах BRCA1/2 в период с 2016 по 2021 гг. Методом секвенирования «нового поколения» (NGS – next-generation sequencing) исследование выполнено 326 из 361 больных (90,4 %), методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) 35 из 361 больных (9,6 %) (Рисунок 2).

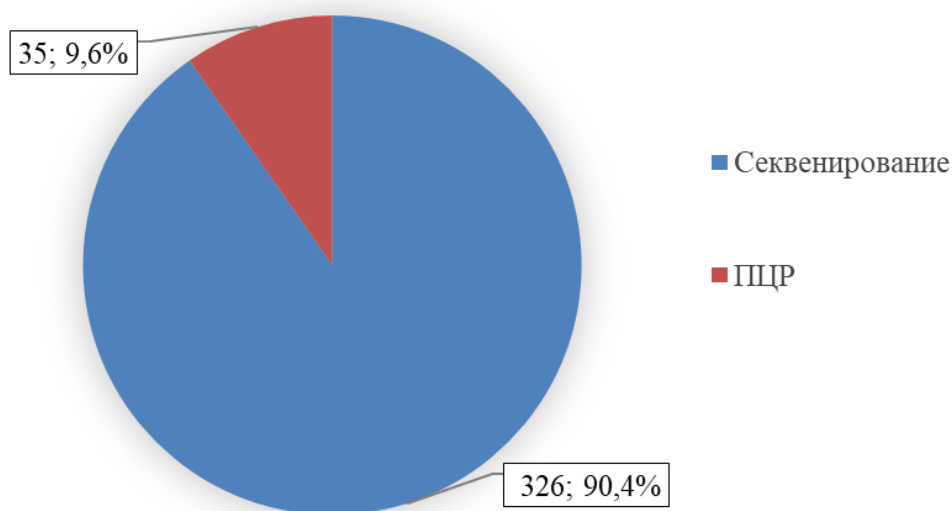


Рисунок 2 – Методы диагностики мутаций в генах BRCA1/2 при серозной карциноме яичников high-grade I-IV стадий

У 98 из 361 больных (27,1 %) выявлены патогенные или вероятно патогенные мутации в генах BRCA1/2. Мутации в гене BRCA1 выявлены у 86 из 361 больных (23,8 %), в гене BRCA2 – 12 из 98 больных (3,3 %), не выявлено мутаций у 263 из 361 больных (72,9 %) (Рисунок 3).

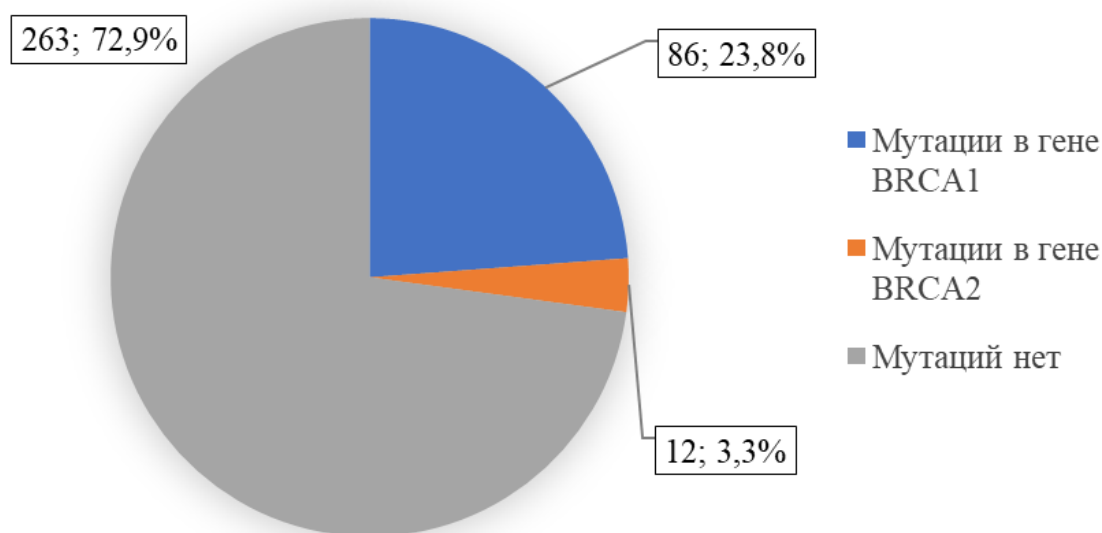


Рисунок 3 – Частота мутаций в генах BRCA1/2 при серозной карциноме яичников high-grade I-IV стадий

Анамнестические данные о гинекологических заболеваниях представлены у всех пациенток с раком яичников в Таблице 2.

Таблица 2 – Наличие гинекологических заболеваний в анамнезе

Патология	Число больных, n	Доля больных, %
Миома матки	24	2,6
Воспалительные заболевания органов малого таза	34	3,7
Лейкоплакия вульвы	3	0,3
Эндометриоз	1	0,1
Эрозия шейки матки	39	4,3
Гинекологические операции в анамнезе	73	8,0
Бесплодие в анамнезе	8	0,9
Синдром поликистозных яичников	42	4,6

Продолжение таблицы 2

Патология	Число больных, n	Доля больных, %
Стимуляция овуляции / вспомогательные репродуктивные технологии	4	0,4
Всего больных с патологией	186	20,4
Нет патологии	724	79,6
Всего	910	100

Анализ анамнестических данных о гинекологических заболеваниях показал, что у 39 из 910 больных (4,3%) имелись заболевания шейки матки, у 34 из 910 больных (3,7 %) – воспалительные заболевания органов малого таза. У 24 из 910 больных (2,6 %) имелась миома матки, 74 из 910 больным (8 %) была выполнена гинекологическая операция в анамнезе. Остальные заболевания встречались крайне редко. Такие характеристики как факторы риска рака яичников имелись у 5,9 % женщин: бесплодие, синдром поликистозных яичников, стимуляции овуляции и вспомогательные репродуктивные технологии.

Патология молочных желез определялась результатами маммографии, классифицируемыми по шкале BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System), данные о которой имелись у 478 из 910 пациенток (52,5 %). У 251 из 910 больной (27,5 %) результаты маммографии были классифицированы как BI-RADS 1-2, при этом BI-RADS 4, BI-RADS 5 и BI-RADS 6 имели самые низкие показатели (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты маммографии у больных раком яичников (шкала BIRADS)

Критерии BIRADS	Число больных	Доля больных, %
BI-RADS 1	115	12,6
BI-RADS 2	136	14,9
BI-RADS 3	32	3,5
BI-RADS 4	3	0,3
BI-RADS 5	1	0,1
BI-RADS 6	15	1,6
Не обследованы	432	47,5

Диагноз рак яичников выставлялся на основании гистологического исследования операционного материала, в соответствии с классификацией ВОЗ

2020 г. Лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, практическим рекомендациям по лечению злокачественных опухолей RUSSCO и клиническим рекомендациям ассоциации онкологов России (АОР). При наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству на первом этапе, лечение начинали с неoadъювантной химиотерапии, диагноз устанавливался на основании цитологического исследования асцитической жидкости из брюшной полости, уровня онкомаркера СА-125, клинических проявлений заболевания и полного обследования для исключения первичной опухоли другой локализации.

По патоморфологической характеристике из 910 (100,0 %) больных раком яичников серозная карцинома high-grade диагностирована у 594 из 910 больных (65,3 %), серозная карцинома low-grade – у 173 из 910 больных (19,0 %), эндометриоидная карцинома – у 21 из 910 больной (2,3 %), светлоклеточная карцинома – у 5 из 910 больных (2,3 %), муцинозная карцинома – у 5 из 910 больных (0,5 %), злокачественная опухоль Бреннера – у 2 из 910 больных (0,2 %). У 110 из 910 больных (12,1 %) в протоколе патологоанатомического заключения не представлена степень злокачественности серозной карциномы. Данная группа больных была сохранена как «серозная карцинома без указания злокачественности» (Рисунок 4).

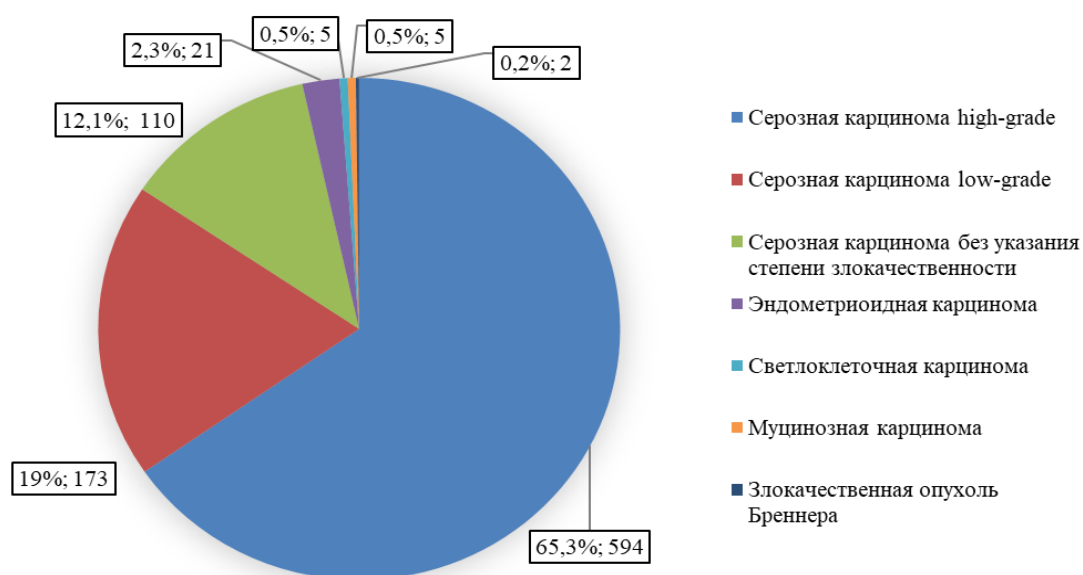


Рисунок 4 – Градирование больных раком яичников, в зависимости от гистологического типа опухоли

Определение стадии рака яичников у больных, определяли по системе TNM и классификации FIGO. Изучение протоколов операций и результатов гистологических исследований позволило определить стадию по системе TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2014 г.) (Таблица 4).

При выполнении лимфаденэктомии состояние регионарных лимфоузлов оценивали при гистологическом исследовании или для отдаленных лимфоузлов в некоторых случаях при цитологическом исследовании. При этом использовали индекс pN.

Система TNM (8-е издание, 2016 г.) и классификации FIGO (2014 г.) [17] были применены для определения стадий рака яичников у 910 больных, что составило 100,0 % пациентов, включенных в исследование.

При этом использовались данные биопсий, лапароскопии, интраоперационной ревизии, послеоперационного гистологического исследования.

Таблица 4 – Стадии рака яичников по классификации TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2014 г.) [17]

TNM	FIGO	
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Нет признаков первичной опухоли
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена яичником или стенкой маточной трубы, без прорастания капсулы/поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости/смывах с брюшины
T1b	IB	Опухоль ограничена одним/двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости/смывах с брюшины
T1c	IC	Опухоль ограничена одним/двумя яичниками/маточными трубами с любым следующим признаком:
T1c1	IC1	- повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	- прорастание капсулы или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	- злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины

Продолжение таблицы 4

TNM	FIGO	
T2	II	Опухоль поражает один/два яичника/маточные трубы и распространяется на брюшину/первичный рак брюшины
T2a	IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке и/или маточных трубах и/или яичниках
T2b	IIB	Распространение опухоли на другие органы таза и брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один/два яичника/маточные трубы/первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы
N1a	IIIA1(i)	Метастазы в лимфатических узлах величиной до 10 мм
N1b	IIIA1(ii)	Метастазы в лимфатических узлах величиной более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
T3b	IIIB	Макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
T3c	IIIC	Макроскопически видимый метастаз вне таза более 2 см, с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы (исключено распространение опухоли на капсулу печени или селезенки и в паренхиму этих органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы, за исключением метастазов на брюшине
M1a	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
M1b	IVB	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости (в том числе, в паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости)

Среди 910 больных раком яичников с I стадией было 30 из 910 больных (33,3 %), со II стадией – 76 из 910 больных (8,4 %), с III стадией – 407 из 910 больных и IV стадией – 124 из 910 больных – 44,7 % и 13,6 % соответственно (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных раком яичников в зависимости от стадии по классификации TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2014 г.)

FIGO классификация			
Стадия	TNM	Число больных, n	Доля больных, %
0	Tis-N0-M0	0	0
IA	T1a-N0-M0	13	14,3
IB	T1b-N0-M0	20	2,2
IC1	T1c1-N0-M0	8	0,9
IC2	T1c2-N0-M0	4	0,4

Продолжение таблицы 5

FIGO классификация			
Стадия	TNM	Число больных, n	Доля больных, %
IC3	T1c3-N0-M0	141	15,5
IIA	T2a-N0-M0	33	3,6
IIB	T2b-N0-M0	43	4,7
IIIA1	T1/2-N1-M0 (только забрюшинные лимфатические узлы)	3	0,3
IIIA1(i)	метастазы до 10 мм	8	0,9
IIIA1(ii)	метастазы более 10 мм	35	3,9
IIIA2	T3a2-N0/N1-M0	3	0,3
IIIB	T3b-N0/N1-M0	15	1,7
IIIC	T3c-N0/N1-M0	343	37,7
IVA	Плевральный выпот с положительной цитологией	47	5,2
IVB	Паренхиматозные метастазы и метастазы в экстраабдоминальных органах	77	8,5

Группирование больных раком яичников по подстадиям была следующей: IA подстадия выставлена у 130 из 910 больных (4,9 %), IB – у 20 из 910 больных (2,2 %), IC1, IC2, IC3 – у 153 из 910 больных (16,8 %). Количество пациентов с III-IV стадией составили большую часть 531 из 910 больных (58,4 %) (Рисунок 5).

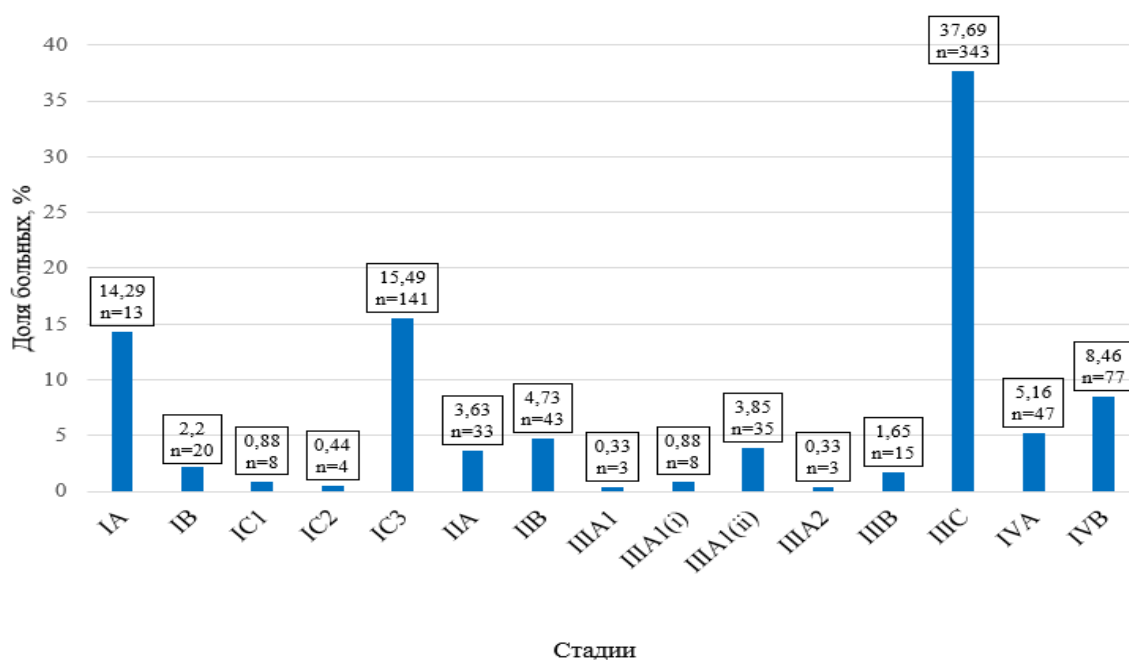


Рисунок 5 – Распределение больных раком яичников в зависимости от стадии по классификации FIGO (2014 г.)

Хирургическое лечение проведено всем 910 больным раком яичников I-IV стадий. Объем хирургического лечения при I-II стадиях включал лапаротомию, экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, проведение хирургического стадирования. Основными условиями для проведенного хирургического стадирования считались: биопсия брюшины прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, стенок малого таза, латеральных каналов, правого и левого купола диафрагмы; тотальная тазовая и поясничная лимфаденэктомия до уровня почечных сосудов. В нашем исследовании хирургическое стадирование было проведено 69 из 443 больным (15,6 %).

При IIВ-IVВ стадиях у большей части больных – 414 из 574 больных (72,1 %) – лечение начато с выполнения ПЦР, у второй части – у 160 из 574 больных (27,9 %) с выполнения неoadъювантной химиотерапии. Циторедуктивные операции были направлены на максимальное удаление макроскопически определяемой опухоли. Объем остаточной опухоли определял оптимальность циторедукции: полная циторедукция – отсутствие макроскопически определяемых опухолевых очагов, оптимальная циторедукция – одна или более остаточных опухолевых очагов не более 1 см, неоптимальная циторедукция – остаточная опухоль более 1 см. Лечение начато в специализированных стационарах онкогинекологического профиля у 788 из 910 больных (86,6 %), хирургическое лечение проведено в стационарах гинекологического профиля у 106 из 910 больных (11,6 %). Первичное хирургическое лечение выполнено в стационарах гинекологического профиля, в нерадикальном объеме у 16 из 910 больных (1,8 %), после чего пациентки были повторно оперированы в специализированных стационарах онкогинекологического профиля.

При выполнении полных циторедуктивных операций при распространенном раке яичников выполнялись комбинированные операции. Частым дополнительным хирургическим этапом была аппендэктомия – у 8 из 29 больных (27,7 %), резекция толстого кишечника с анастомозом у 7 из 29 больных (24,1 %) и холецистэктомия у 7 из 29 больных (24,1 %). Частота наложения превентивной колостомы после резекции толстой кишки была выполнена 5 из 29 больным (17,3 %) (Таблица 6).

Таблица 6 – Вида комбинированных операций у больных раком яичников III–IVB стадий при выполнении полной и оптимальной циторедукции

Операция	Число больных, n	Доля больных, %
Аппендэктомия	8	27,7
Резекция толстой кишки, анастомоз	7	24,1
Превентивная колостома	5	17,3
Резекция тонкого кишечника	1	3,4
Резекция печени	1	3,4
Холецистэктомия	7	24,1
Всего	29	100

Противоопухолевая лекарственная терапия проведена 882 из 910 больных (96,9 %), 28 больных (3,1 %) химиотерапию не получали. Для больных раком яичников IA–IVB стадий химиотерапия была адъювантной, направленной на профилактику рецидива заболевания, для больных IC–IVB стадий – лечебной (индукционной), направленной на увеличение продолжительности жизни или выздоровление больных. При серозной карциноме low-grade IA и IB стадиях химиотерапия не выполнялась 28 больным. Всех больных мы разделили на несколько групп. В первую группу включены пациентки, которые получали препараты платины + таксаны, включая химиотерапию по схеме паклитаксел+карбоплатин или цисплатин, доцетаксел + карбоплатин или цисплатин. Во вторую группу включены пациентки, которые получали препараты платины + нетаксановые агенты, включая химиотерапию по схеме гемцитабин, иринотекан, циклофосфамид, топотекан, доксорубицин, винорельбин, этопозид, митомицин в сочетании с карбоплатином или цисплатином. Также во вторую группу включены больные, которые получали карбоплатин или цисплатин в монорежиме. В третью группу включены пациентки, которые получали монокимиотерапию нетаксановыми агентами, включены больные, которые получали химиотерапию одним из препаратов – гемцитабин, иринотекан, циклофосфамид, топотекан, доксорубицин, винорельбин, этопозид, митомицин. Отдельную группу составили пациентки с поддерживающей терапией бевацизумабом или PARP-ингибитором (олапариб).

При анализе медицинской карты стационарного больного оценивали осложнения после первичного лечения больных раком яичников I-IV стадий. Оценку осложнений первичного хирургического лечения проводили в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo (Таблица 7).

Таблица 7 – Классификация хирургических осложнений по Clavien-Dindo, (2009 г.) [277]

Степень	Определение
I	Допускается любое отклонение от нормального послеоперационного течения, не требующее медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, рентгенологического вмешательства. терапевтическое лечение: жаропонижающие, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия это также включает лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство.
IIIa	Вмешательство без общей анестезии.
IIIb	Вмешательство под общей анестезией.
IV	Опасные для жизни осложнения (в том числе осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС)*, требуется интенсивная терапия, наблюдению в отделении реанимации и интенсивной терапии, необходима резекция органов.
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

Примечание: * — геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки

Хирургические осложнения отмечены у 194 из 910 больных (21,3 %) из всех больных раком яичников I-IV стадий, из них осложнения I-II степени наблюдались у 133 из 910 больных (14,6 %). Осложнения III-IV степени у 61 из 910 больных (6,7 %). Осложнения хирургического лечения, приведшие к смерти больного, были в 0,3 % случаев – 3 человека. Дополнительно проанализированы частота и виды осложнений при первичных и интервальных циторедуктивных операциях больных распространенными стадиями рака яичников.

Оценка нежелательных явлений противоопухолевой лекарственной терапии

и степень их тяжести у больных первичным раком яичников проводилась в соответствии с критериями, разработанными Национальным институтом рака США (шкала токсичности, критерии NCI CTC версия 5.0, 2017 г.). [118]. Частыми осложнениями противоопухолевой лекарственной терапии были нежелательные явления I-II степени, реже осложнения III-IV степени и проявлялись в виде гематологической и гастроинтестинальной токсичности.

Рецидив заболевания возник у 446 из 910 больных (49,0 %), включенных в исследование. Медиана периода наблюдения за живыми больными составила 48,0 (5,0-380,0) мес. У 446 из 910 больных (49,0 %) выявлено прогрессирование заболевания: при I стадии у 72 из 303 больных (23,8 %), при II стадии у 32 из 76 больных (42,1 %), при III стадии у 253 из 407 больных (62,2 %), при IV стадии у 89 из 124 больных (71,8 %). Всего умерли 313 из 910 больных (34,4 %), из них при I стадии – 46 из 303 больных (15,2 %), при II стадии – 20 из 76 больных (26,3 %), при III стадии – 184 из 407 больных (45,2 %) и при IV стадии – 63 из 124 больных (50,8 %).

Из 446 больных с рецидивом рака яичников 90 больных (20,2 %) не получали лечение по причине отказа или ухудшения состояния. Нами проанализировано 356 больных с рецидивом рака яичников. Рецидив был платиночувствительным у 248 из 356 больных (69,7 %), платинорезистентный у 87 из 356 больных (24,4 %) и платинорефрактерный у 21 из 356 больных (5,9 %). Для анализа оценки эффективности химиотерапии второй линии мы разделили всех больных с рецидивом рака яичников на две группы с учетом платиночувствительности: 1 группа (n = 73) – платинорезистентный рецидив, < 6,0 мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии; 2 группа (n = 283) – платиночувствительный рецидив, ≥ 6,0 мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Определение мутаций в генах BRCA1/2

Для оценки результатов лечения больных BRCA-ассоциированным раком

яичников обследовано 361 из 595 больных (60,7 %) серозной карциномой яичников high-grade I-IV стадий на наличие мутаций в генах BRCA1/2 в период с 2016 года по 2021 год. Методом выполнено 326 из 361 больных (90,4 %), методом ПЦР 35 из 361 больных (9,6 %). Исследование методом ПЦР выполнялось на базе лабораторного отделения ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», методом секвенирования нового поколения – в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» (URL: <http://www.cancergenome.ru>) на базе референсной лаборатории (лаборатория фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН). Первым по доступности в нашем регионе был метод исследования NGS, при доступности метода ПЦР, больные на первом этапе обследовались методом ПЦР, при отрицательном результате, материал направлялся на исследование методом NGS. Больные обследовались всесторонне – опухолевый материал и кровь.

Материалом для исследования являлись пробы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови или из фиксированных в формалине и залитых в парафин тканей опухоли. Образцы опухоли считались пригодными для анализа, если содержали не менее 20,0 % опухолевых клеток.

Подготовка анализируемых образцов осуществлялась путем выделения ДНК при помощи наборов реагентов (DNeasy Blood & Tissue Kit и QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, Qiagen) в соответствии с инструкцией производителя.

Концентрация ДНК определяется методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (real-time-ПЦР) при помощи набора KAPA hgDNA Quantification and QC Kit (KAPA Biosystems).

Использовались образцы ДНК размером 24 нг, подготавливались библиотеки, секвенированы гены BRCA1 и BRCA2 (кодирующие участки 2-23 экзона гена BRCA1 и смежные сайты сплайсинга; участки, кодирующие экзоны гена 2-27 BRCA2 и смежные сайты сплайсинга). Подготовка ДНК библиотек

осуществлялась с помощью набора, произведенного лабораторией Фармакогеномики, ИХБФМ СОРАН.

Принципом метода было обогащение библиотек целевыми ресурсами из четырех мультиплексных реакций амплификации. Мультиплексная амплификация целевых последовательностей ДНК осуществлялась в первом раунде ПЦР при помощи N пар ген-специфичных праймеров, несущих на 5'-концах универсальные последовательности (хвосты) и одной пары универсальных праймеров, комплементарных указанным хвостам (N – число пар ген-специфичных праймеров, варьировала от 46 до 50). Ген-специфичные праймеры добавлялись в низкой концентрации (1-32 нМ) и участвовали в первых циклах амплификации, последующие циклы амплификации осуществлялись преимущественно при помощи универсальных праймеров, присутствующих в реакционной смеси в значительно более высокой концентрации (500 нМ). Подобный подход позволял уменьшить вариабельность продукции различных ампликонов мультиплексной ПЦР. Вспомогательные последовательности (пациент-специфичные индексирующие последовательности и последовательности необходимые для секвенирования (p5, p7) вводились во втором раунде ПЦР путем добавления пары индексирующих праймеров до их концентрации в реакционной смеси, равной 1 мкМ.

Продукты мультиплексных ПЦР каждого пациента объединялись и очищались от компонентов реакционного буфера и неспецифических продуктов амплификации при помощи селективной (в зависимости от длины фрагментов ДНК) сорбции на магнитных частицах (Agencourt AMPure XP, Beckman Coulter). Далее определялась концентрация таргетных продуктов ПЦР (Qubit 2.0, Thermo Fisher Scientific) отдельно для каждого пациента, и анализируемые образцы объединялись в библиотеку в эквимольном соотношении. Концентрация суммарной библиотеки осуществлялась при помощи набора KAPA Library Quantification Kits, KAPABiosystems.

Полученная библиотека секвенировалась на приборе MiniSeq с использованием набора реагентов High Output Reagent Kit (300 cycles). Данные

секвенирования обрабатывались с использованием программного обеспечения «BRCA-analyzer». При анализе данных методом секвенирования нового поколения учитывались следующие вариации последовательностей BRCA1/2: (1) frameshift, stop gained, stop lost, start lost, splice acceptor, splice donor варианты; (2) missense и splice region варианты, зарегистрированные в ClinVar database как патогенные или вероятно патогенные. Классификация вариантов на «соматические» и «герминальные» осуществлялась при сравнении результатов исследования ДНК лейкоцитов и ДНК из фиксированных в формалине и залитых в парафин тканей опухоли:

- варианты, обнаруженные в ДНК лейкоцитов – «герминальные»;
- варианты, обнаруженные в ДНК из фиксированных в формалине и залитых в парафин тканей опухоли, но отсутствующие в лейкоцитах – «соматические».

Результат секвенирования представлялся в виде отчета о наличии/отсутствии функциональных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, а также критериев качества сиквенса для каждого образца.

2.2.2 Определение опухоль-ассоциированных иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16) и экспрессия рецептора PD-L1 в опухолевом микроокружении

В ходе исследования у 120 больных серозным раком яичников ИГХ-методом определен профиль опухоль-ассоциированных иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16) и экспрессия рецептора PD-L1 в опухолевом микроокружении. Все пациентки получали лечение в период с 2019 по 2021 гг. в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер».

Иммуногистохимическое исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России).

Материал фиксировался в 10,0 % забуференном формалине (Histosafe 10,0 % забуференный, Бювитрум, Россия) с последующей заливкой в парафин.

Для хранения материала соблюдался температурный режим +4°C, сроком < 6,0 мес. Данные, включающие гистологический тип опухоли и степень злокачественности опухоли, были получены из первичного патоморфологического заключения.

Для определения экспрессии белка PD-L1 в ткани опухоли исследовались гистологические препараты толщиной 4 мкм с использованием антител клона SP263 (производитель Roche Diagnostics, Швейцария), RTU (Ready-to-Use, дата регистрации 14.09.2018 г. РЗН № 2018 / 7620) на автоматическом иммуностейнере Ventana Benchmark XT (производитель Roche, Швейцария) с принадлежностями. В качестве контроля для иммуногистохимической реакции использовались: ткань миндалина человека – положительная реакция (PD-L1 «+») и ткань плаценты человека – отрицательная (PD-L1 «-»). В соответствии с рекомендациями производителя запуск антитела на стейнере Roche Ventana - система детекции Roche Ventana+ антитела. Титр антитела 1:50. Экспрессию PD-L1 тестировали с помощью комбинированного балла (CPS – Combined Positive Score), который представляет собой количество окрашенных PD-L1 экспрессирующих клеток (мембрана опухолевых клеток, мембрана и цитоплазма лимфоцитов, мембрана и цитоплазма макрофагов), поделенное на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток и умноженное на 100,0 %. Отрицательным считался результат при экспрессии рецепторов PD-L1 / CPS < 1, положительным – при экспрессии рецепторов PD-L1 / CPS ≥ 1.

Для выявления экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов использовали моноклональные антитела к белкам CD3 (MRQ-39, Rabbit Monoclonal), CD4 (EP204, Rabbit Monoclonal), CD8 (C8/144B, Mouse Monoclonal), CD14 (EPR3653, Rabbit Monoclonal), CD16 (SP175, Rabbit Monoclonal), производитель Cell Marque, США. Визуализация и подсчет клеток начинался с окрашивания препаратов гематоксилином и эозином, где объем препарата составлял 15-20*1 мм. Весь пул клеток, участвующих в иммунном ответе, принимался за 100,0 %. Визуальный

подсчет клеток в ИГХ-препаратах осуществлялся в 10 полях зрения при постоянном увеличении микроскопа $\times 100,0$. Для каждого клона дифференцировки высчитывался процент от всего пула лимфоцитов, изначально принятых за 100,0 %. Морфологическое исследования проводилось на световом микроскопе Olympus CX41, оснащенном цифровой камерой UTV0.35XC-2 и Axio Zeiss Scope. A1, оснащенный камерой Olympus DP74, (Olympus, Япония), NIS-Elements BR (Nikon, Япония).

2.3 Статистическая обработка данных

Обработка данных, расчеты и подготовка графического материала осуществлены при помощи пакета программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 в среде операционной системы Windows 11.

Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Если гипотеза о нормальности распределения не отвергалась для характеристики интервальных переменных использовали среднее и стандартное отклонение. Если гипотеза о нормальности распределения отвергалась, для характеристики порядковых и интервальных переменных использовали медиану и межквартильный интервал.

Для определения различий между двумя группами при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента для независимых групп, а при отличном от нормального распределении – непараметрический критерий Манна-Уитни, при сравнении нескольких групп использовали непараметрический критерий Краскелла-Уоллиса. Выбор критериев связан с тем, что группы в исследовании являются независимыми.

Для категориальных признаков рассчитывались частоты и доли, для сравнения использовался критерий χ^2 .

Медиана периода наблюдения за живыми больными – это время, в котором половина больных наблюдалось менее этого времени и половина больных более

этого времени, составила 34,0 (0,0-380,0) мес.

Анализировались результаты ОВ и ВБП. ОВ определялась с момента начала любого противоопухолевого лечения до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. ВБП определялась с момента начала любого противоопухолевого лечения до даты наступления прогрессирования или смерти от любой причины. Для оценки ОВ и ВБП при рецидивах рака яичников ОВ определялась от даты первичного лечения до смерти от любой причины, ВБП определялась от даты начала первичного лечения до наступления прогрессирования или смерти. Для оценки эффективности лечения рецидивов рака яичников ОВ2 определялась от даты лечения рецидива до смерти от любой причины, ВБП2 определялась от даты начала лечения рецидива до наступления прогрессирования или смерти.

Для анализа ОВ, ОВ2 и ВБП, ВБП2 использованы таблицы дожития, метод Каплана-Мейера. Рассчитаны медианы продолжительности жизни и выживаемости до прогрессирования, 5-летняя ОВ и 5-летняя ВБП. Для попарного сравнения медиан выживаемости в группах использован лог-ранговый критерий. ОР и 95 % ДИ при сравнении выживаемости оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса.

При оценке влияния факторов на ОВ и ВБП оценены модели пропорциональных рисков Кокса (однофакторные и многофакторные) с расчетом ОР и 95 % ДИ. Значимость коэффициентов модели оценена по критерию Вальда. В многофакторный анализ были включены факторы, показавшие значимое влияние на ОВ и ВБП по результатам однофакторного анализа. Были исследованы различные спецификации моделей. Отбор спецификаций моделей был проведен с помощью критериев Вальда и χ^2 -квадрат, с учетом корреляции факторов, и выбрана спецификация, где все факторы значимо влияют на ОВ и ВБП.

Для принятия решений о статистической значимости использован общеупотребительный уровень значимости 0,05.

ГЛАВА 3. ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ I-IV СТАДИЙ

Проведен анализ ОВ и ВБП у 910 больных раком яичников I-IV стадий, включенных в исследование, в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: возраста, стадии заболевания, гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2.

3.1 Выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов (однофакторный анализ)

Медиана продолжительности жизни 910 больных раком яичников I-IV стадий, включенных в исследование, составила $87,0 \pm 6,6$ мес. и 5-летняя ОВ – $61,8 \pm 2,0$ %. Медиана ВБП составила $31,0 \pm 2,8$ мес., 5-летняя ВБП – $41,5 \pm 2,0$ %.

ОВ и ВБП больных раком яичников в зависимости от возраста анализировалась в 10-летних возрастных группах (Таблицы 8-9). Отмечалось закономерное снижение ОВ и ВБП больных раком яичников по мере увеличения возраста (Рисунки 6-7).

Таблица 8 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от возраста

Возрастные группы	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
30 лет и менее (1)	29	$89,5 \pm 7,1$	НД		С
31-40 лет (2)	92	$79,9 \pm 5,5$	$245,0 \pm 94,7$	0,044 (1;2) 0,007 (1;3) < 0,001 (1;4) < 0,001 (1;5) < 0,001 (1;6) < 0,001 (1;7) 0,278 (2;3) 0,001 (2;4) < 0,001 (2;5) < 0,001 (2;6)	4,2 (0,9-17,9)

Продолжение таблицы 8

Возрастные группы	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
41-50 лет (3)	246	73,0 $\pm$ 3,5	127,0 $\pm$ 18,3	0,001 (2;7) < 0,001 (3;4) < 0,001 (3;5) < 0,001 (3;6) 0,001 (3;7) 0,407 (4;5) 0,001 (4;6) 0,054 (4;7) 0,007 (5;6) 0,097 (5;7) 0,471 (6;7)	5,4 (1,3-22,2)
51-60 лет (4)	273	54,3 $\pm$ 3,8	65,0 $\pm$ 8,6		9,6 (2,4-39,2)
61-70 лет (5)	214	53,3 $\pm$ 4,5	71,0 $\pm$ 11,5		11,1 (2,7-45,5)
71-80 лет (6)	52	29,6 $\pm$ 9,1	39,0 $\pm$ 7,9		20,1 (4,8-85,1)
81 год и более (7)	4	0,0 $\pm$ 0,0	39,0 $\pm$ 19,6		29,2 (4,9-176,1)

Примечание: * — в скобках указаны группы сравнения. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

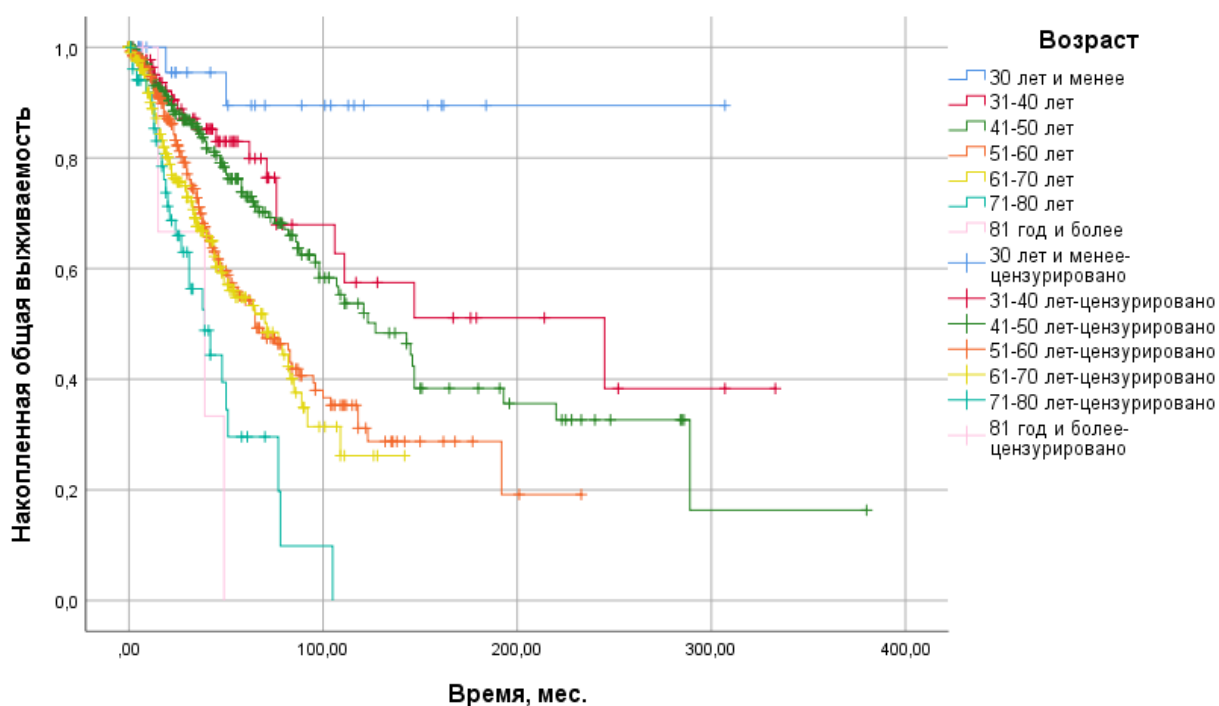


Рисунок 6 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от возраста

Таблица 9 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от возраста

Возрастные группы	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
30 лет и менее (1)	29	69,1 $\pm$ 10,8	78,0 $\pm$ 7,2	0,830 (1;2) 0,382 (1;3) 0,017 (1;4)	С
31-40 лет (2)	92	61,8 $\pm$ 6,9	137,0 $\pm$ 51,4	0,018 (1;5) < 0,001 (1;6) < 0,001 (1;7)	
41-50 лет (3)	246	48,3 $\pm$ 3,8	54,0 $\pm$ 8,3	0,056 (2;3) < 0,001 (2;4) < 0,001 (2;5)	1,3 (0,7-2,3)
51-60 лет (4)	273	33,5 $\pm$ 3,6	29,0 $\pm$ 2,2	< 0,001 (2;6) 0,001 (2;7) 0,002 (3;4)	1,9 (1,1-3,4)
61-70 лет (5)	214	33,5 $\pm$ 4,2	25,0 $\pm$ 4,7	< 0,001 (3;5) < 0,001 (3;6) 0,001 (3;7)	2,1 (1,1-3,7)
71-80 лет (6)	52	25,6 $\pm$ 7,9	17,0 $\pm$ 3,1	0,507 (4;5) 0,013 (4;6) 0,006 (4;7)	2,9 (1,5-5,8)
81 год и более (7)	4	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,079 (5;6) 0,041 (5;7) 0,183 (6;7)	7,1 (1,9-25,2)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

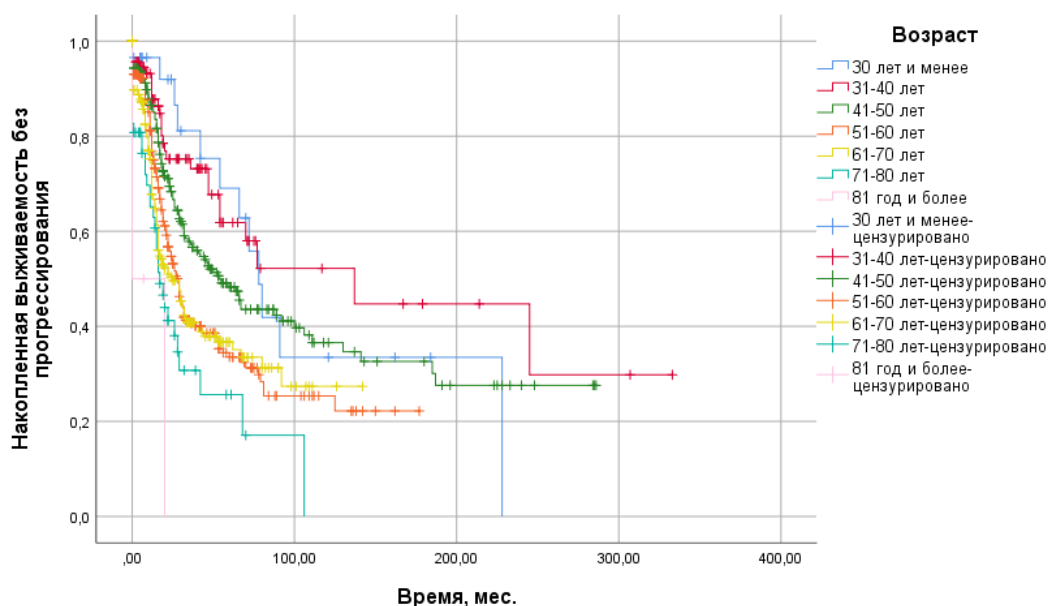


Рисунок 7 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от возраста

Согласно результатам логрангового критерия, медианы дожития незначимо отличаются у групп 31-40 и 41-50, 51-60 и 61-70, 71-80 и 80 и более, поэтому их можно объединить между собой для более точного анализа выживаемости. Также в соответствии с результатами регрессии Кокса незначимо различны отношения рисков смерти для групп 30 лет и менее и 31-40. Это дает возможность сформировать следующие возрастные группы, значимо отличающиеся по риску смерти (Таблицы 10-11).

Таблица 10 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в сформированных группах

Возрастные группы	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
50 лет и моложе (1)	367	76,4 $\pm$ 2,8	146,0 $\pm$ 27,3	< 0,001 (1;2)	С
51-70 лет (2)	487	54,3 $\pm$ 2,9	69,0 $\pm$ 7,1		2,2 (1,7-2,8)
71 год и старше (3)	56	17,3 $\pm$ 9,0	39,0 $\pm$ 6,5		4,4 (2,9-6,7)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

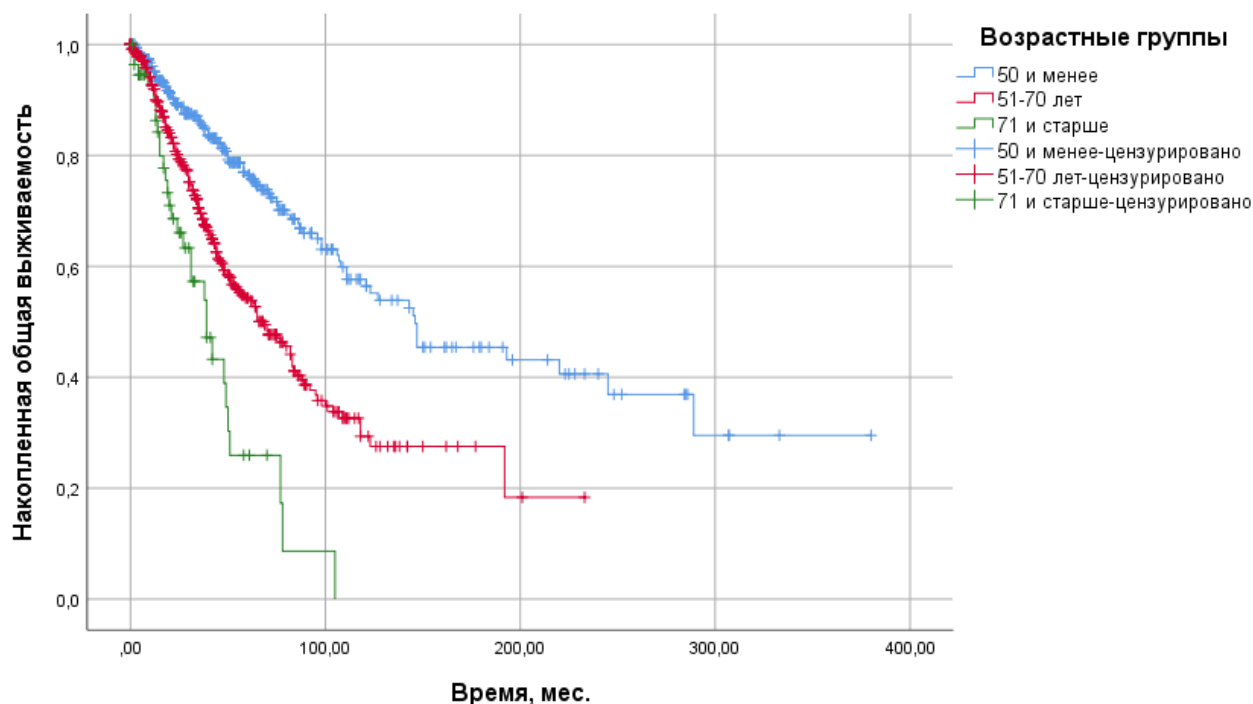


Рисунок 8 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в сформированных группах

Таблица 11 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в сформированных группах

Возрастные группы	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
50 лет и моложе (1)	367	53,0 $\pm$ 3,2	67,0 $\pm$ 9,9	< 0,001 (1;2)	С
51-70 лет (2)	487	34,7 $\pm$ 2,7	28,0 $\pm$ 2,0		1,7 (1,4-2,1)
71 год и старше (3)	56	16,1 $\pm$ 8,3	17,0 $\pm$ 2,6	< 0,008 (2;3)	2,7 (1,9-4,0)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

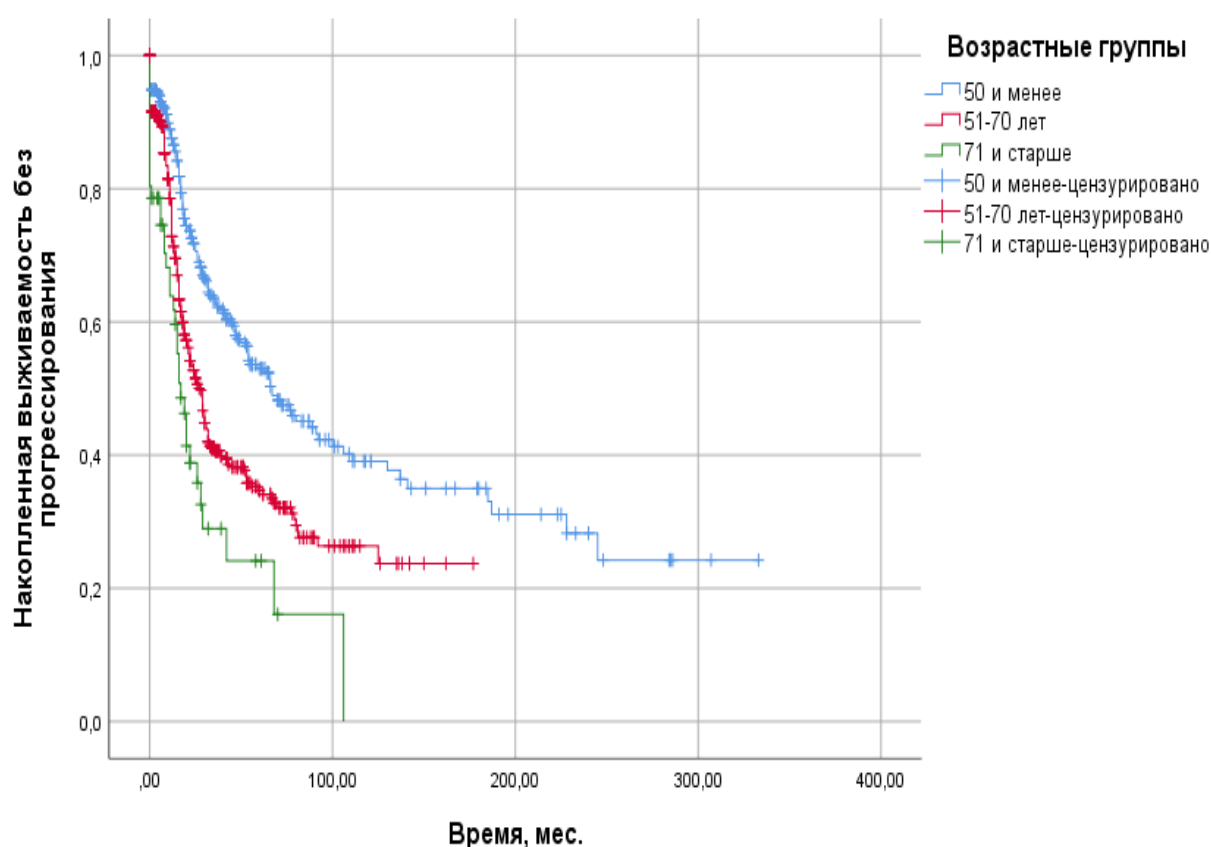


Рисунок 9 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в сформированных группах

Наблюдается достоверное снижение ОВ с увеличением стадии. Так, при I и II стадиях заболевания медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – 81,8 $\pm$ 3,1 % и 220,0 $\pm$ 60,8 мес. и 73,8 $\pm$ 6,3 % соответственно, в то время как при III и IV стадиях медиана ПЖ составила 65,0 $\pm$ 6,2 мес., 5-летняя ОВ – 52,4 $\pm$ 3,1 % и 43,0 $\pm$ 9,2 мес. и 41,1 $\pm$ 5,5 % соответственно. Данные представлены в Таблице 12 и на Рисунке 10.

Таблица 12 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий по классификации FIGO (2014 г.)

Стадии	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
I (1)	303	81,8 $\pm$ 3,1	НД	0,442 (1;2)	С
II (2)	76	73,8 $\pm$ 6,3	220,0 $\pm$ 60,8	< 0,0001 (1;3)	1,2 (0,7-2,1)
III (3)	407	52,4 $\pm$ 3,1	65,0 $\pm$ 6,2	< 0,0001 (1;4)	3,1 (2,3-4,3)
IV (4)	124	41,1 $\pm$ 5,5	43,0 $\pm$ 9,2	< 0,0001 (2;3) < 0,0001 (2;4) 0,028 (3;4)	4,3 (2,9-6,3)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

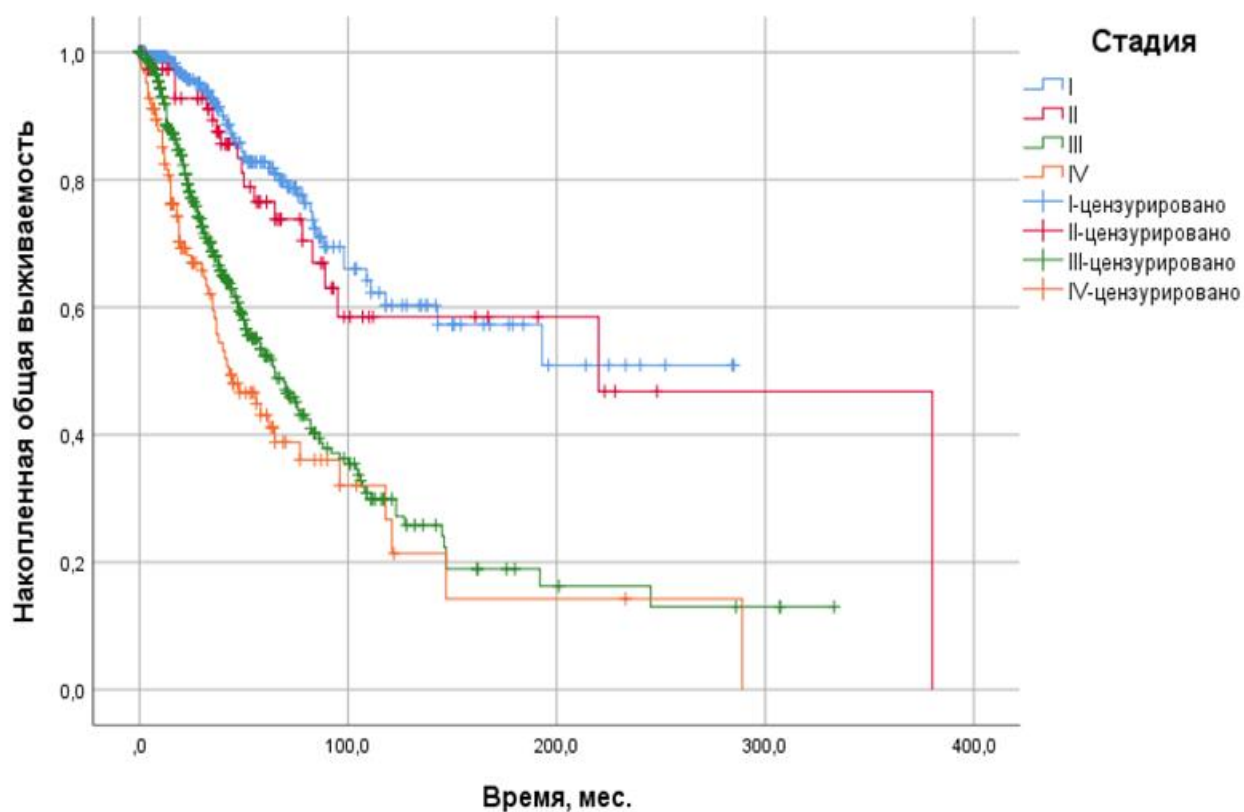


Рисунок 10 – Общая выживаемость больных раком яичников I–IV стадий по классификации FIGO (2014 г.)

Анализ зависимости медианы ВБП и 5-летней ВБП больных раком яичников проводился отдельно для каждой стадии (Таблица 13). Закономерное снижение медианы ВБП по мере увеличения стадии наглядно иллюстрирует Рисунок 11.

Таблица 13 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий по классификации FIGO (2014 г.)

Стадии	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
I (1)	303	65,6 $\pm$ 3,8	114,0 $\pm$ 34,56	0,055 (1;2) < 0,0001 (1;3) < 0,0001 (1;4) < 0,0001 (2;3) < 0,0001 (2;4) 0,006 (3;4)	C
II (2)	76	49,5 $\pm$ 7,0	68,0 $\pm$ 43,51		1,5 (0,9-2,3)
III (3)	407	30,4 $\pm$ 2,7	22,0 $\pm$ 1,95		3,2 (2,5-4,2)
IV (4)	124	19,6 $\pm$ 4,5	18,0 $\pm$ 2,00		4,5 (3,3-6,2)

Примечание: * — в скобках указаны группы сравнения; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

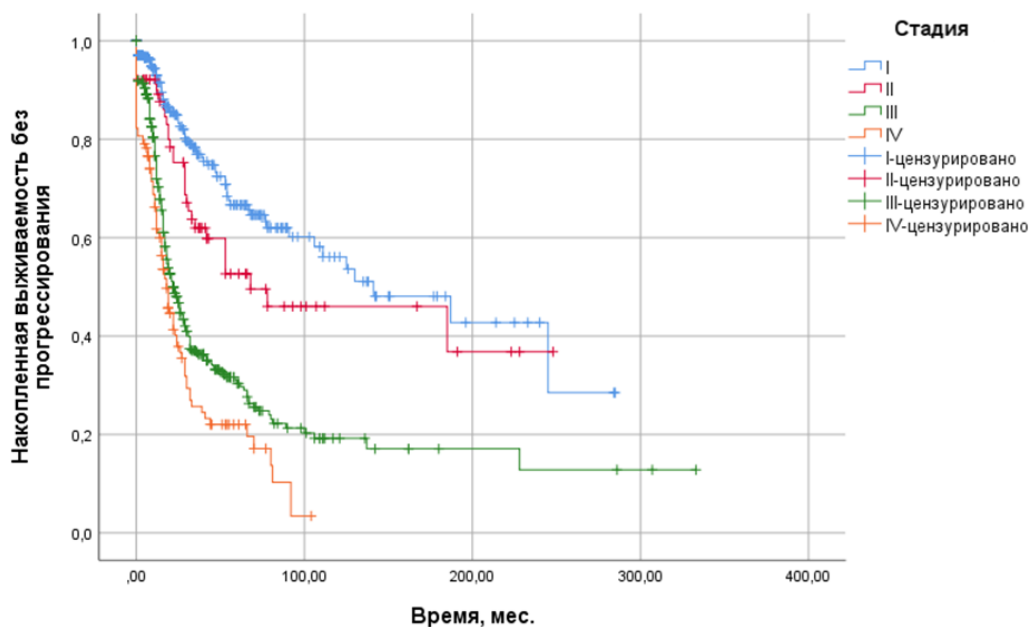


Рисунок 11 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий по классификации FIGO (2014)

В работе проведен анализ ОВ и ВБП у больных раком яичников в зависимости от подстадий рака яичников по классификации FIGO (2014) [17]. Обращает внимание отсутствие статистически значимых различий в ОВ и ВБП между пациентками IC1, IC2, IC3, IА, IВ стадиями, что, вероятно, обусловлено распространением опухолевого процесса на капсулу яичника и его ограничением пределами малого таза. У больных раком яичников IIIА, IIIА2, IIIВ стадий при переходе опухоли на средний и верхний этажи брюшной полости достоверные

различия в ОВ и ВБП отсутствуют, но при этом, у данной группы больных ОВ и ВБП достоверно ниже, чем у больных I-II стадиями и выше, чем у больных III-IVB стадиями. Наименьшие показатели ОВ и ВБП отмечены у пациенток с поздними и распространенными стадиями (III-IVB) рака яичников (Таблицы 14-15, Рисунки 12-13).

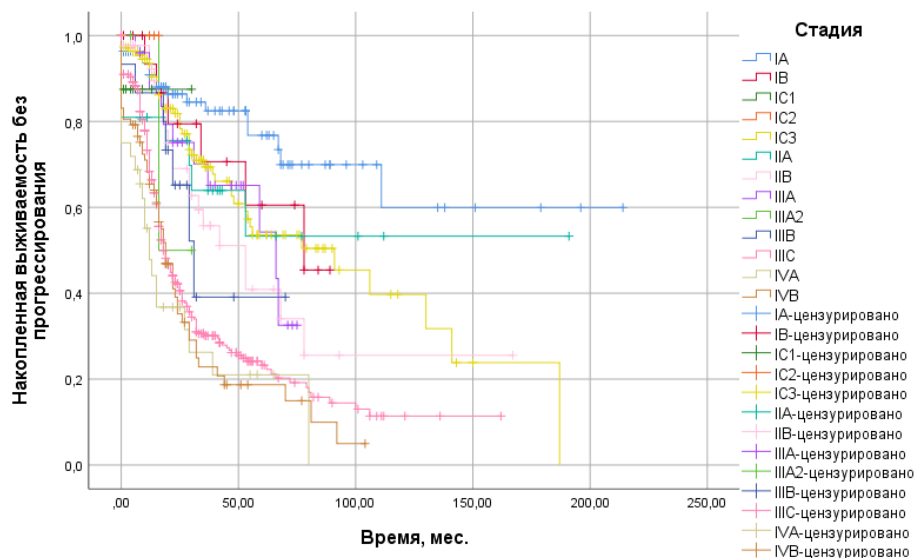
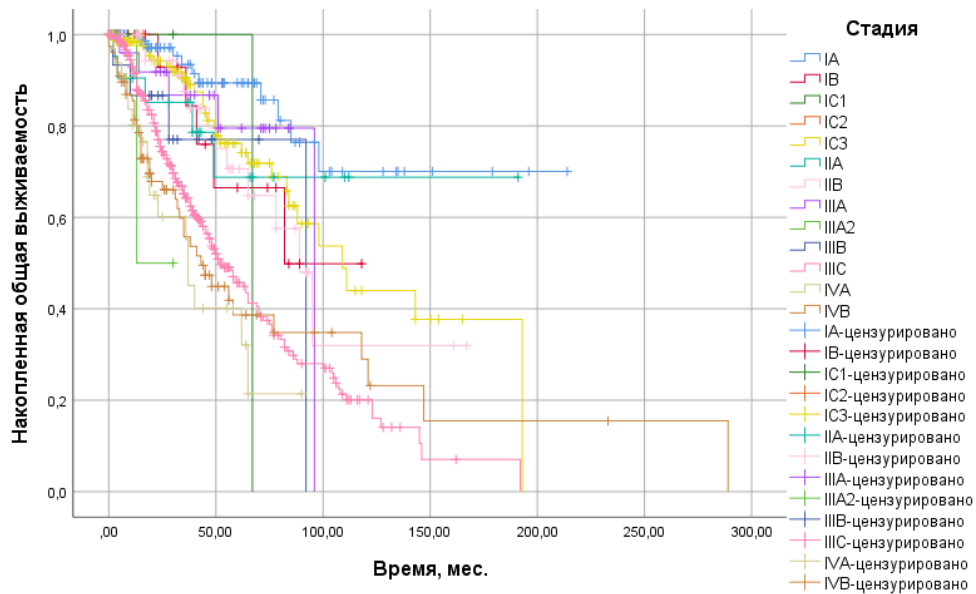


Таблица 14 – Общая выживаемость больных раком яичников I–IV стадий в зависимости от стадии по классификации FIGO (2014 г.)

Стадии	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана мес. (± SE)	p	ОР (95 % ДИ)
IA (1)	130	89,8 ± 3,8	НД	0,014 (1;2), 0,019 (1;3), 0,883 (1;4), <0,0001 (1;5), 0,246 (1;6), <0,0001 (1;7), 0,422 (1;8), <0,0001 (1;9), 0,002 (1;10), <0,0001 (1;11), <0,0001 (1;12), <0,0001 (1;13), 0,523 (2;3), 0,999 (2;4), 0,696 (2;5), 0,269 (2;6), 0,932 (2;7), 0,060 (2;8), 0,045 (2;9), 0,639 (2;10), 0,064 (2;11), 0,076 (2;12), 0,050 (2;13), 0,999 (3;4), 0,465 (3;5), 0,517 (3;6), 0,523 (3;7), 0,325 (3;8), 0,221 (3;9), 0,991 (3;10), 0,713 (3;11), 0,548 (3;12), 0,488 (3;13), 0,789 (4;5), 0,620 (4;6), 0,999 (4;7), 0,653 (4;8), 0,317 (4;9), 0,488 (4;10), 0,540 (4;11), 0,445 (4;12), 0,353 (4;13), 0,063 (5;6), 0,528 (5;7), 0,008 (5;8), 0,017 (5;9), 0,192 (5;10), <0,0001 (5;11), <0,0001 (5;12), <0,0001 (5;13), 0,089 (6;7), 0,751 (6;8), 0,140 (6;9), 0,162 (6;10), <0,0001 (6;11), <0,0001 (6;12), <0,0001 (6;13), 0,015 (7;8), 0,005 (7;9), 0,395 (7;10), 0,005 (7;11), 0,016 (7;12), 0,005 (7;13), 0,068 (8;9), 0,051 (8;10), <0,0001 (8;11), <0,0001 (8;12), <0,0001 (8;13), 0,481 (9;10), 0,472 (9;11), 0,652 (9;12), 0,748 (9;13), 0,359 (10;11), 0,246 (10;12), 0,219 (10;13), 0,604 (11;12), 0,317 (11;13), 0,813 (12;13)	С
IB (2)	20	66,5 ± 13,9	82,0 ± 0,0		2,6 (0,9-7,7)
IC1 (3)	8	87,5 ± 1,2	67,0 ± 0,0		2,3 (1,1-4,7)
IC2 (4)	4	100 ± 0,0	14,0 ± 0,0		4,0 (0,5-31,3)
IC3 (5)	141	74,2 ± 5,4	109,0 ± 14,04		0,001 (0,0-4,5*10 ⁸⁶)
IIA (6)	33	76,0 ± 9,1	НД		2,1 (0,7-6,1)
IIB (7)	43	64,8 ± 10,0	89,0 ± 8,49		2,7 (1,2-6,2)
IIIA (8)	46	79,5 ± 7,0	96,0 ± 0,0		1,9 (0,6-5,5)
IIIA2 (9)	3	50,0 ± 34,5	13,0 ± 0,0		12,0 (1,5-94,5)
IIIB (10)	15	77,0 ± 12,0	92,0±0,0		3,7 (1,2-12,0)
IIIC (11)	343	45,7 ± 3,4	52,0 ± 5,1		6,0 (3,1-11,3)
IVA (12)	47	44,3 ± 9,0	37,0 ± 2,76		9,2 (4,2-20,1)
IVB (13)	77	38,7 ± 7,1	43,0 ± 7,96		6,5 (3,2-12,99)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

Таблица 15 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от стадии по классификации FIGO (2014 г.)

Стадии	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p	ОР (95 % ДИ)
IA (1)	130	79,0 ± 4,8	285,0 ± 0,0	0,280 (1;2), 0,526 (1;3), 0,550 (1;4), 0,012 (1;5) , 0,086 (1;6), 0,001 (1;7) , 0,027 (1;8) , 0,263 (1;9), 0,009 (1;10) , <0,0001 (1;11) , <0,0001 (1;12) , <0,0001 (1;13) , 0,495 (2;3), 0,603 (2;4), 0,853 (2;5), 0,658 (2;6), 0,214 (2;7), 0,384 (2;8), 0,387 (2;9), 0,158 (2;10), 0,003 (2;11) , 0,001 (2;12) , 0,001 (2;13) , 0,480 (3;4), 0,669 (3;5), 0,565 (3;6), 0,791 (3;7), 0,634 (3;8), 0,926 (3;9), 0,768 (3;10), 0,425 (3;11), 0,136 (3;12), 0,247 (3;13), 0,556 (4;5), 0,351 (4;6), 0,550 (4;7), 0,531 (4;8), 0,480 (4;9), 0,488 (4;10), 0,211 (4;11), 0,087 (4;12), 0,190 (4;13), 0,866 (5;6), 0,156 (5;7), 0,558 (5;8), 0,484 (5;9), 0,125 (5;10), <0,0001 (5;11) , <0,0001 (5;12) , <0,0001 (5;13) , 0,439 (6;7), 0,845 (6;8), 0,835 (6;9), 0,398 (6;10), 0,004 (6;11) , 0,004 (6;12) , 0,001 (6;13) , 0,599 (7;8), 0,651 (7;9), 0,590 (7;10), 0,002 (7;11) , 0,001 (7;12) , 0,001 (7;13) , 0,411 (8;9), 0,368 (8;10), 0,003 (8;11) , 0,001 (8;12) , 0,001 (8;13) , 0,851 (9;10), 0,579 (9;11), 0,330 (9;12), 0,488 (9;13), 0,112 (10;11), 0,055 (10;12), 0,065 (10;13), 0,096 (11;12), 0,291 (11;13), 0,410 (12;13)	C
IB (2)	20	60,5 ± 14,3	78,0 ± 0,0		1,7 (0,7-4,3)
IC1 (3)	8	87,5±1,2	67,0 ± 0,0		1,9 (1,1-3,3)
IC2 (4)	4	100,0 ± 0,0	14,0 ± 0,0		2,5 (0,3-18,7)
IC3 (5)	141	53,6 ± 6,0	91,0 ± 23,4		0,0 (0,0-7,5*10 ⁷⁸)
IIA (6)	33	63,5 ± 9,0	68,0 ± 0,0		1,9 (0,81-4,3)
IIB (7)	43	40,9 ± 9,8	53,0 ± 11,8		2,7 (1,4-5,2)
IIIA (8)	46	67,4 ± 7,7	66,0 ± 19,0		2,3 (1,1-4,8)
IIIA2 (9)	3	50,0 ± 34,5	16,0 ± 0,0		3,3 (0,4-24,8)
IIIB (10)	15	39,1 ± 16,2	31,0 ± 5,6		3,1 (1,3-7,5)
IIIC (11)	343	23,3 ± 2,9	18,0 ± 1,3		5,5 (3,4-8,8)
IVA (12)	47	19,7 ± 7,8	12,0 ± 2,5		7,7 (4,1-14,3)
IVB (13)	77	18,7 ± 1,2	19,0 ± 2,2		6,4 (3,8-11,0)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

Как уже отмечалось, у 110 из 910 больных (12,1 %) в гистологическом заключении отсутствовали указания на степень злокачественности серозной карциномы. У данной группы больных отмечены максимальные преимущества в ОВ – по сравнению с больными, у которых выявлены другие гистологические типы опухоли. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных серозной карциномой яичников high-grade оказалась статистически значимо ниже таковой больных серозной карциномой яичников low-grade: ОР и 95 % ДИ составили 0,6 (0,4-0,9) для расчета общей выживаемости и 0,4 (0,3-0,6) для расчета выживаемости без прогрессирования (Таблицы 16-17, Рисунки 14-15).

Таблица 16 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	594	55,5 $\pm$ 2,7	70,0 $\pm$ 5,5	0,003 (1;2) < 0,001 (1;3) 0,219 (1;4)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	173	70,2 $\pm$ 4,4	143,0 $\pm$ 20,5	< 0,001 (1;5) 0,695 (1;6) 0,317 (1;7)	0,6 (0,4-0,9)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	110	74,7 $\pm$ 4,4	220,0 $\pm$ 57,6	0,304 (2;3) 0,617 (2;4) < 0,001 (2;5)	0,4 (0,3-0,6)
Эндометриоидная карцинома (4)	21	86,2 $\pm$ 9,1	83,0 $\pm$ 0,0	0,442 (2;6) 0,449 (2;7) 0,836 (3;4)	0,5 (0,1-1,5)
Светлоклеточная карцинома (5)	5	37,5 $\pm$ 28,6	46,0 $\pm$ 17,6	< 0,001 (3;5) 0,299 (3;6) 0,473 (3;7)	10,6 (3,9-28,7)
Муцинозная карцинома (6)	5	20,0 $\pm$ 17,9	4,0 $\pm$ 0,5	< 0,001 (4;5) 0,198 (4;6) 0,592 (4;7)	1,2 (0,3-5,0)
Злокачественная опухоль Бреннера (7)	2	100,0	НД	0,038 (5;6) 0,107 (5;7) 0,317 (6;7)	0,0 (0,0-0,0)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

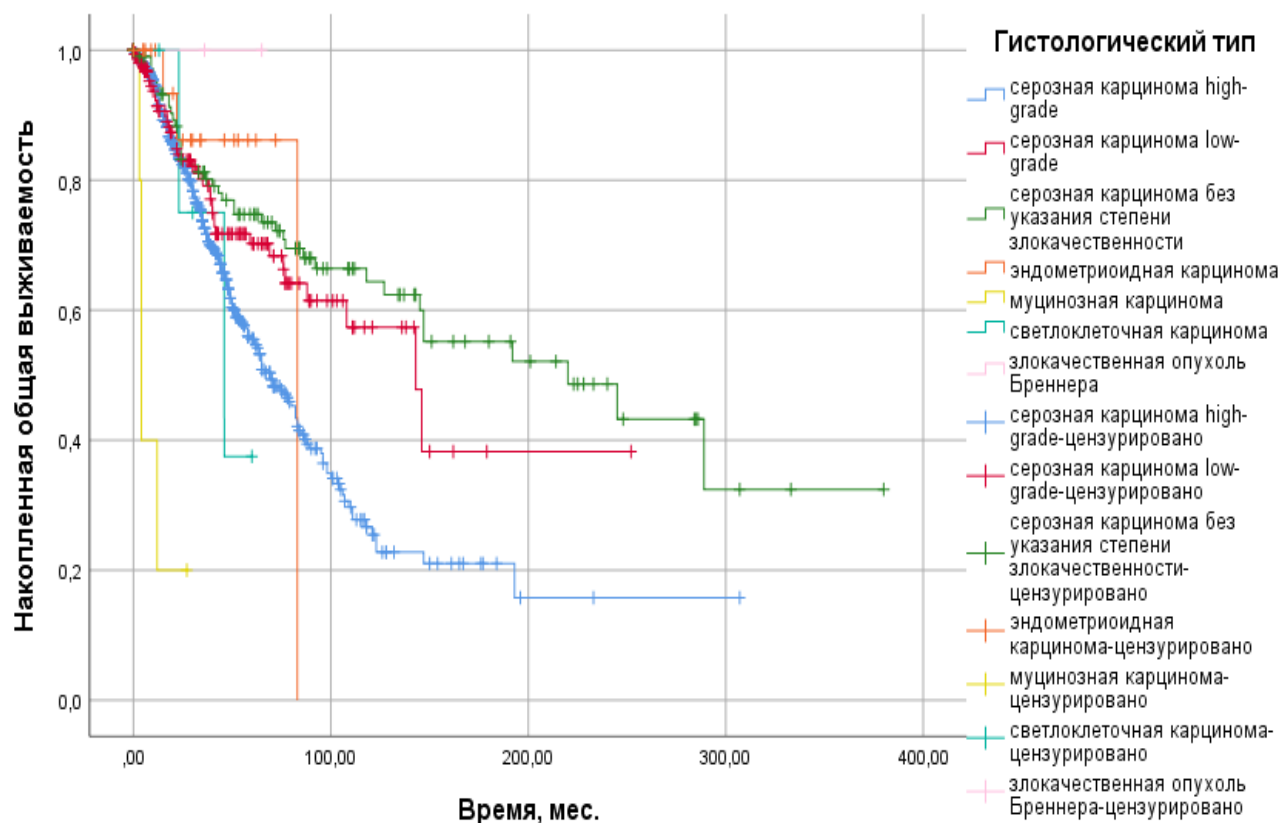


Рисунок 14 – Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Таблица 17 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	594	29,5 $\pm$ 2,5	26,0 $\pm$ 1,8	$< 0,001$ (1;2) $< 0,001$ (1;3) $0,009$ (1;4) $0,003$ (1;5) $0,507$ (1;6) $0,136$ (1;7) $0,817$ (2;3) $0,369$ (2;4) $< 0,001$ (2;5) $0,704$ (2;6) $0,343$ (2;7) $0,434$ (3;4)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	173	60,3 $\pm$ 4,7	141,0 $\pm$ 29,3		0,4 (0,3-0,6)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	110	62,4 $\pm$ 4,9	111,0 $\pm$ 27,6		0,4 (0,3-0,5)
Эндометриоидная карцинома (4)	21	68,9 $\pm$ 14,0	НД		0,3 (0,1-0,8)

Продолжение таблицы 17

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Светлоклеточная карцинома (5)	5	53,3 $\pm$ 24,8	НД	< 0,001 (3;5) 0,648 (3;6) 0,340 (3;7)	3,7 (1,4-9,9)
Муцинозная карцинома (6)	5	20,0 $\pm$ 17,9	0,0 $\pm$ 0,0	< 0,001 (4;5) 0,290 (4;6) 0,453 (4;7)	0,6 (0,2-2,5)
Злокачественная опухоль Бреннера (7)	2	100,0	НД	0,041 (5;6) 0,074 (5;7) 0,303 (6;7)	0,0 (0,0-0,0)

Примечание: * — в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

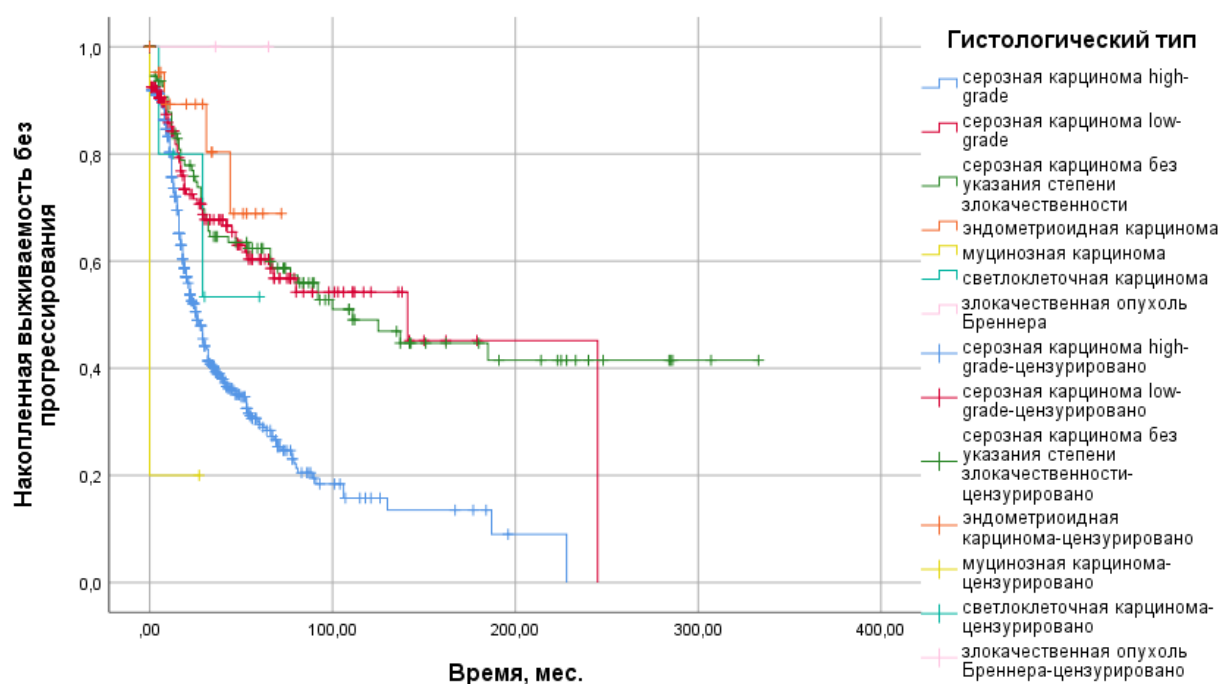


Рисунок 15 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

У больных BRCA-ассоциированным раком яичников отмечены достоверные преимущества в ОВ – медиана ПЖ составила $82,0 \pm 13,8$ мес., 5-летняя ОВ – $71,5 \pm 6,2$ % по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено – медиана ПЖ составила $58,0 \pm 9,0$ мес., 5-летняя ОВ – $47,9 \pm 4,4$ % ($p = 0,005$; ОР = 0,6: 95 % ДИ 0,4-0,9) (Таблица 18, Рисунок 16). Значимых различий в ВБП не наблюдалось (Таблица 19, Рисунок 17).

Таблица 18 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутаций нет	263	47,9 $\pm$ 4,4	58,0 $\pm$ 9,0	0,005	C
Мутации BRCA1/2	98	71,5 $\pm$ 6,2	82,0 $\pm$ 13,8		0,6 (0,4-0,9)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение

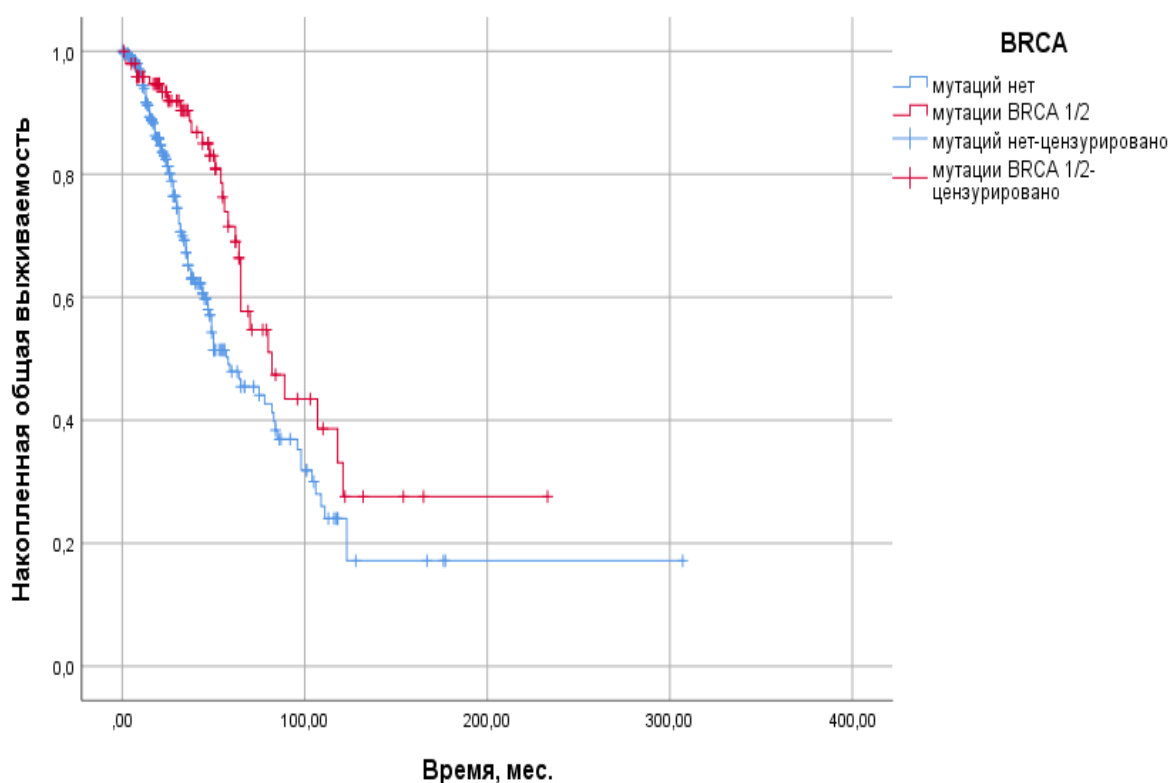


Рисунок 16 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Таблица 19 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутаций нет	263	20,9 $\pm$ 3,8	22,0 $\pm$ 1,7	0,734	C
Мутации BRCA1/2	98	16,8 $\pm$ 4,9	26,0 $\pm$ 2,8		0,9 (0,7-1,3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение

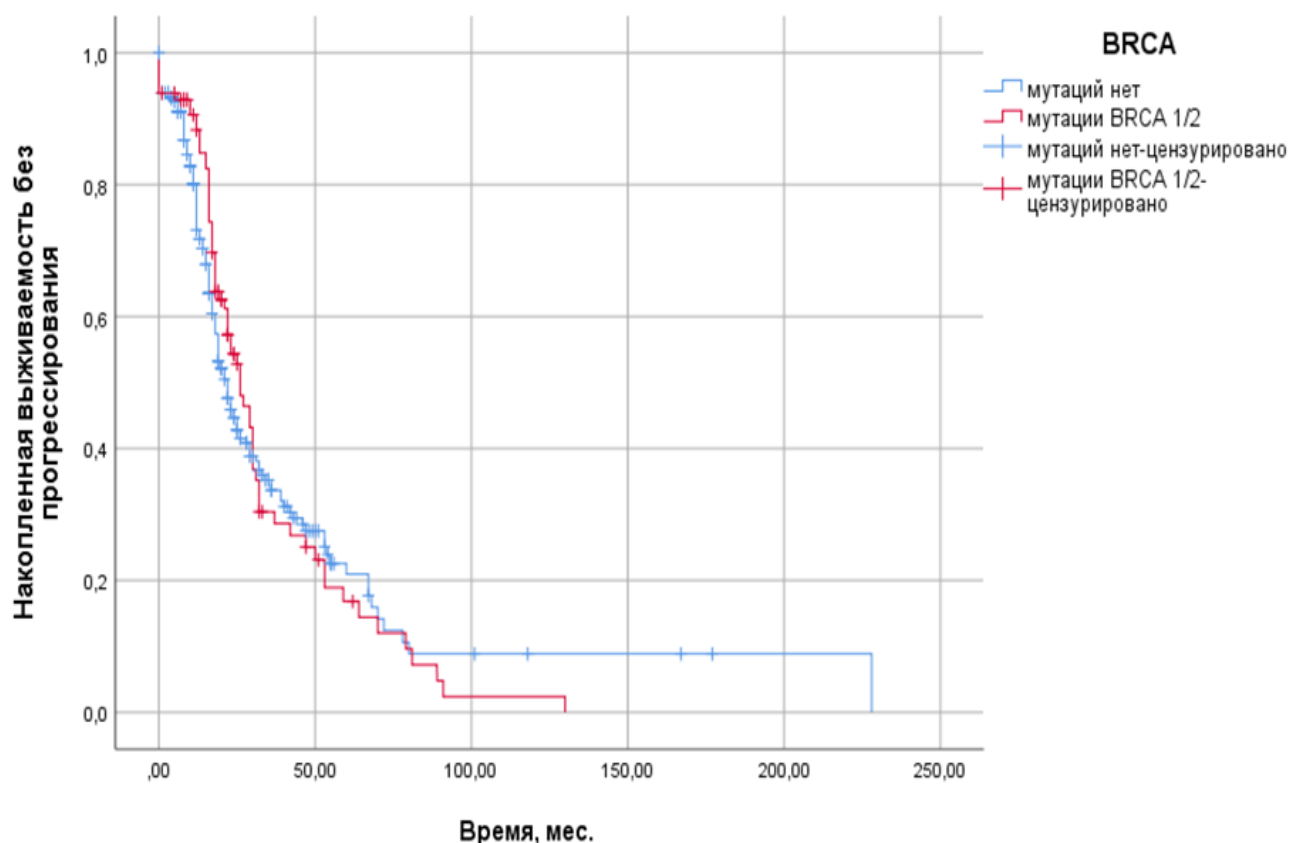


Рисунок 17 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Безусловно, при раке яичников в зависимости от стадии прогноз различен, при этом важным и интересным представляется определение факторов, влияющих на прогноз на каждой конкретной стадии данного заболевания. На начальных стадиях (I-II) рака яичников ведущим фактором, оказывающим влияние на прогноз, является проведение адекватного хирургического стадирования, что не применимо для больных раком яичников распространенных стадий (III-IV), где ведущим фактором, предопределяющим прогноз, является размер остаточной опухоли или так называемая оптимальность выполненной циторедукции. На основании этого для дальнейшего анализа ОВ и ВБП мы сформировали три группы больных. В первую группу были включены 336 больных раком яичников IA-IIA стадий (36,9 %), вторую группу – IIB-IIIB стадий 107 больных (11,8 %), третью группу – IIIC-IVB стадий 467 больных (51,3 %).

3.2 Выживаемость больных раком яичников в сформированных группах

Полученные результаты медианы ПЖ и 5-летней ОВ представлены в Таблице 20 и на Рисунке 18. В первой группе больных раком яичников (IA-IIA стадий) медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $82,1 \pm 2,9 \%$, во второй группе больных раком яичников (IIB-IIIB стадий) анализируемые показатели были уже ниже – $245,0 \pm 87,6$ мес. и $77,0 \pm 5,0 \%$ соответственно, однако, различия между группами статистически незначимы ($p = 0,386$). Третья группа больных раком яичников (IIIC-IVB стадий) была самой многочисленной – 467 больных (51,3 %), медиана ПЖ – $51,0 \pm 3,9$ мес., 5-летняя ОВ составила $44,9 \pm 2,9 \%$, различия с остальными группами статистически значимы ($p < 0,001$). Была посчитана и проанализирована ОВ внутри каждой группы. На момент завершения исследования прогрессирование наблюдалось у 446 из 910 больных (49,0 %) из них в группе больных IA-IIA стадий – 84 из 336 больных (25,0 %), в группе больных IIB-IIIB стадий – 46 из 107 больных (43,0 %), в группе больных IIIC-IVB стадий – 316 из 467 больных (67,7 %). Всего умерли 313 из 910 больных (34,4 %), из них в группе больных IA-IIA стадий – 54 из 336 больных (16,1 %), в группе больных IIB-IIIB стадий – 26 из 107 больных (24,3 %), в группе больных IIIC-IVB стадий – 233 из 467 больных (49,9 %).

Таблица 20 – Общая выживаемость больных раком яичников по сформированным группам

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
IA–IIA (1)	336	$82,1 \pm 2,9$	НД	0,049 (1;2)	С
IIB–IIIB (2)	107	$77,0 \pm 5,0$	$245,0 \pm 87,6$	< 0,001 (1;3)	1,2 (0,8-1,9)
IIIC–IVB (3)	467	$44,9 \pm 2,9$	$51,0 \pm 3,9$	< 0,001 (2;3)	4,2 (3,1-5,7)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

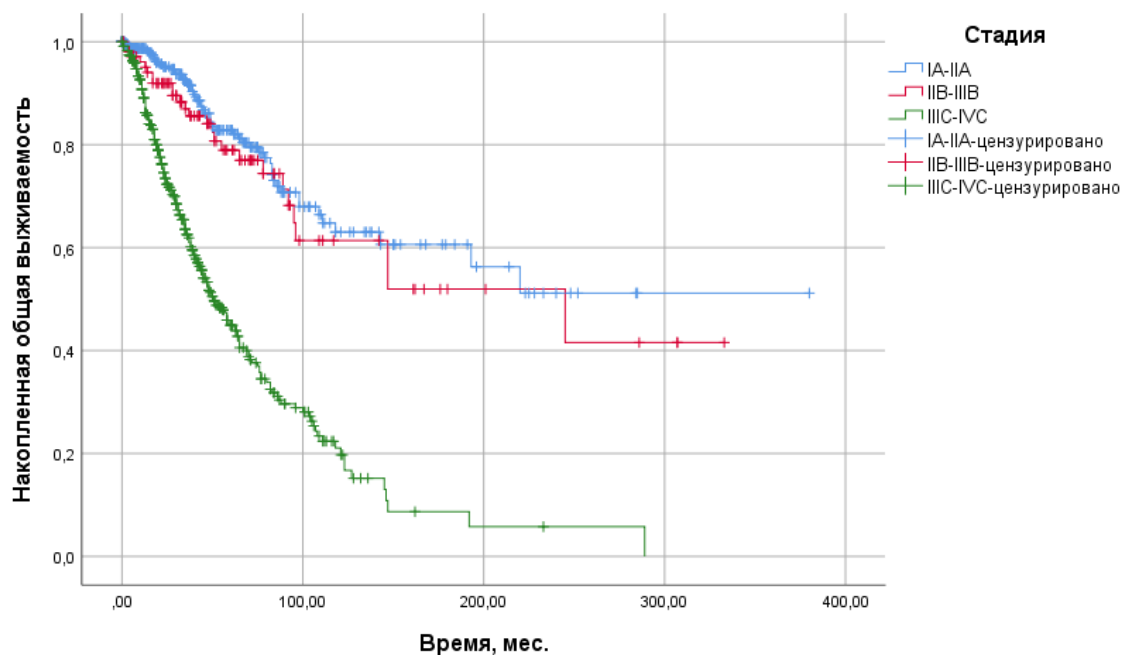


Рисунок 18 – Общая выживаемость больных раком яичников по сформированным группам

Также в сформированных трех группах нами были просчитаны и проанализированы медианы ВБП и 5-летняя ВБП. Все три группы по медиане ВБП достоверно отличались друг от друга ($p < 0,001$). Самая низкая медиана ВБП и 5-летняя ВБП отмечена в третьей группе – $18,0 \pm 1,2$ мес., $23,1 \pm 2,4$ % соответственно. В группе больных раком яичников IA-IIA стадий медиана ВБП и 5-летняя ВБП была максимальной и составила $185,0 \pm 31,7$ мес., 5-летняя ВБП – $65,6 \pm 3,5$ % (Таблица 21, Рисунок 19).

Таблица 21 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников по сформированным группам

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
IA-IIA (1)	336	$65,6 \pm 3,5$	$185,0 \pm 31,7$	0,024 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (2;3)	C
IIb-IIIb (2)	107	$55,4 \pm 5,7$	$67,0 \pm 8,8$		1,5 (1,1-2,1)
IIIC-IVb (3)	467	$23,1 \pm 2,4$	$18,0 \pm 1,2$		4,1 (3,2-5,3)

Примечание: * – в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

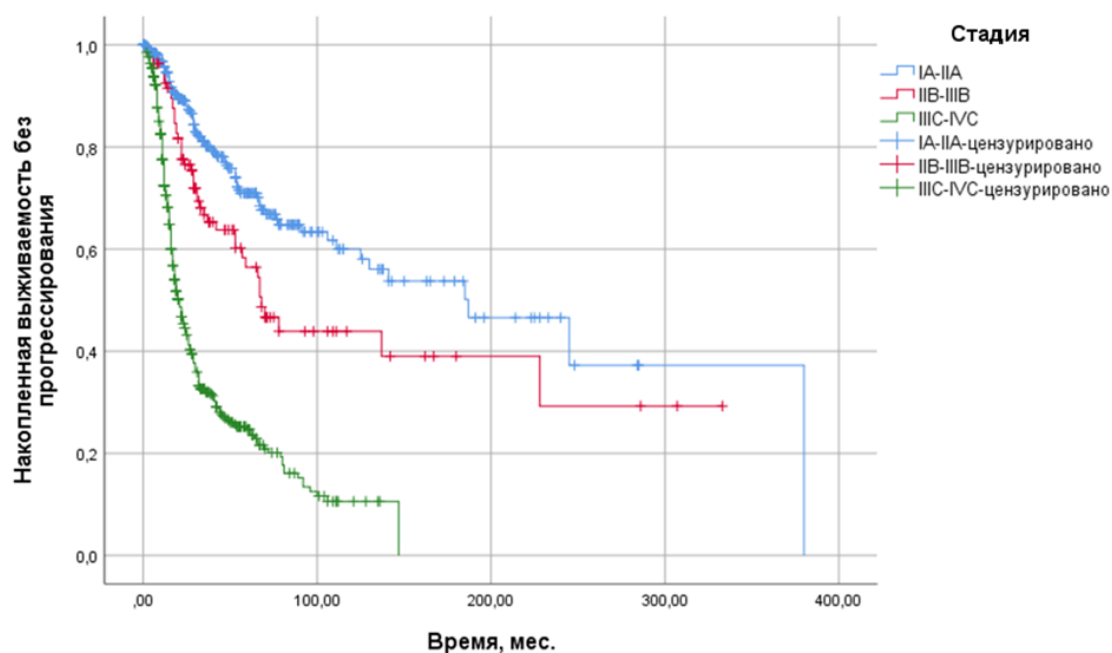


Рисунок 19 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников по сформированным группам

3.3 Заключение

Таким образом, полученные результаты ОВ и ВБП у больных раком яичников в зависимости от стадий, позволили нам разделить больных на 3 группы: IA-IIA, IIB-IIIB и IIIC-IVB стадий. При сравнении групп между собой мы получили статистически значимые различия в ОВ и ВБП. В следующей главе будет представлен однофакторный и многофакторный анализ по каждой сформированной группе больных раком яичников, для определения прогноза и эффективности лечения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ IA-IIA СТАДИЙ

4.1 Клиническая характеристика больных

Характеристика больных представлена в Таблице 22. Группа больных раком яичников IA-IIA стадий состояла из 336 пациенток. Медиана возраста больных составила 52,1 года. Согласно морфологической классификации у 179 из 336 больных (53,3 %) диагностирована серозная карцинома high-grade, у 92 из 336 больных (27,4 %) – серозная карцинома low-grade, у 49 из 336 больных (14,6 %) серозная карцинома без указания степени злокачественности опухоли.

Таблица 22 – Клиническая характеристика больных с впервые выявленным раком яичников IA-IIA стадий

Признак	Число больных, n	Доля больных, %
Медиана возраста 52,1 [40,0;64,0] года		
Стадия		
IA	130	38,7
IB	20	5,9
IC1	8	2,4
IC2	4	1,2
IC3	141	42,0
IIA	33	9,8
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	179	53,3
Серозная карцинома low-grade	92	27,4
Серозная карцинома без указания степени злокачественности	49	14,6
Эндометриоидная карцинома	12	3,6
Светлоклеточная карцинома	3	0,8
Злокачественная опухоль Бреннера	1	0,3
Профиль клиники		
Специализированный стационар онкогинекологического профиля	229	68,1
Стационар гинекологического профиля	92	27,4

Продолжение таблицы 22

Признак	Число больных, n	Доля больных, %
Стационар гинекологического профиля + специализированный стационар онкогинекологического профиля	15	4,5
Статус мутаций в генах BRCA1/2		
Обследованы	80	23,8
Не обследованы	256	76,2
Из обследованных:	80	100,0
-мутации в гене BRCA1	12	15,0
-мутации в гене BRCA2	2	2,5
-мутаций нет	66	82,5
Хирургическое стадирование		
Проведено	42	12,5
Не проведено	231	68,8
Нет данных	63	18,7
Химиотерапия		
Препараты платины+таксаны	289	86,0
Препараты платины+нетаксановые агенты	19	5,7
Химиотерапия не проводилась	28	8,3

Большинство больных получили хирургическое лечение в специализированных стационарах онкогинекологического профиля – 229 из 336 больных (68,1 %), 15 из 336 больных (4,5 %) в стационарах гинекологического профиля с повторным хирургическим лечением в специализированных отделениях. Только в стационарах гинекологического профиля хирургическое лечение проведено 92 из 336 больных (27,4 %). У 80 больных (23,8 %) было проведено обследование на определение мутаций в генах BRCA1/2, из них мутации в генах BRCA1/2 выявлены у 14 из 80 больных (17,5 %), мутация отсутствовала у 66 из 80 больных (82,5 %). У 256 из 336 больных (76,2 %) обследование не проведено. Обращает на себя внимание, низкое количество больных, которым проведено адекватное хирургическое стадирование – у 42 из 336 больных (12,5 %), не выполнено хирургическое стадирование у 231 из 336 больных (68,8 %), данные отсутствовали у 63 из 336 больных (18,7 %). Химиотерапия проведена 279 из 336 больным раком яичников (83,0 %), при этом 260 из 336 больных (77,4 %) получили химиотерапию комбинацией препаратов платины+таксанов, 19 из 336 больных (5,6 %)

получили химиотерапию комбинацией препаратов платины+ нетаксановых агентов, 57 из 336 больных (17,0 %) химиотерапия не проводилась. При серозной карциноме low-grade IA и IB стадий химиотерапия не проводилась 28 больным.

4.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ)

Проанализированы ОВ и ВБП в группе больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2, профиля клиники, где оперирована больная, выполнения хирургического стадирования, схемы химиотерапии.

За период диспансерного наблюдения в данной группе у 77 из 336 пациенток (22,9 %) выявлено прогрессирование заболевания: при IA стадии у 18 из 130 больных (13,8 %), при IB стадии у 6 из 20 больных (30,0 %), при IC1 стадии у 1 из 8 больных (12,5 %), при IC2 стадии не зафиксировано больных с прогрессированием, при IC3 стадии у 44 из 141 больных (31,2 %), при IIA стадии у 8 из 33 больных (24,2 %). Всего умерли 54 из 336 больных (16,1 %), из них с IA стадией – 10 из 130 пациенток (7,7 %), с IB стадией – 5 из 20 больных (25,0 %), с IC1 стадией – 1 из 8 больных (12,5 %), с IC2 – не было больных, которые умерли, IC3 стадией – 30 из 141 больных (21,3 %), с IIA стадией – 8 из 33 больных (24,2 %). Медиана ПЖ не достигнута (медиана периода наблюдения – 33,0 (0,0-380,0) мес., 5-летняя ОВ – $82,1 \pm 2,9$ %, медиана ВБП составила в данной группе $185,0 \pm 31,7$ мес., 5-летняя ВБП – $65,6 \pm 3,5$ %).

Наиболее благоприятной патоморфологической формой рака яичников по течению заболевания была серозная карцинома low-grade. Достоверные преимущества в отношении ОВ получены у больных серозной карциномой яичников low-grade – медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $84,1 \pm 6,5$ %, по сравнению с больными серозной карциномой high-grade – медиана ПЖ составила $109,0 \pm 13,9$ мес., 5-летняя ОВ – $75,0 \pm 4,7$ % ($p = 0,010$; OR = 0,4: 95 % ДИ

0,2-0,9). К сожалению, у достаточно большой группы больных ($n = 49$), отсутствовали данные о степени злокачественности серозной карциномы и у этой группы медиана ПЖ – не достигнута, 5-летняя ОВ составила $85,7 \pm 6,2 \%$ ($p < 0,010$; $OR = 0,2$: 95 % ДИ 0,1-0,5) (Таблица 23, Рисунок 20).

Таблица 23 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	OR (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	179	$75,0 \pm 4,7$	$109,0 \pm 13,9$	0,010 (1;2) < 0,010 (1;3)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	92	$84,1 \pm 6,5$	НД	0,010 (1;2) > 0,05 (1;3) > 0,05 (2,3)	0,4 (0,2-0,9)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	49	$85,7 \pm 6,2$	НД	> 0,05 (1;2) < 0,010 (1;3) > 0,05 (2;3)	0,2 (0,1-0,5)
Эндометриоидная карцинома (4)	12	0,0	$83,0 \pm 0,0$	> 0,05 со всеми	0,5 (0,1-3,6)
Светлоклеточная карцинома (5)	3	0,0	$46,0 \pm 0,0$	> 0,05 со всеми	1,7 (0,2-12,2)
Злокачественная опухоль Бреннера (6)	1	0,0	НД	—	—

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута; жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

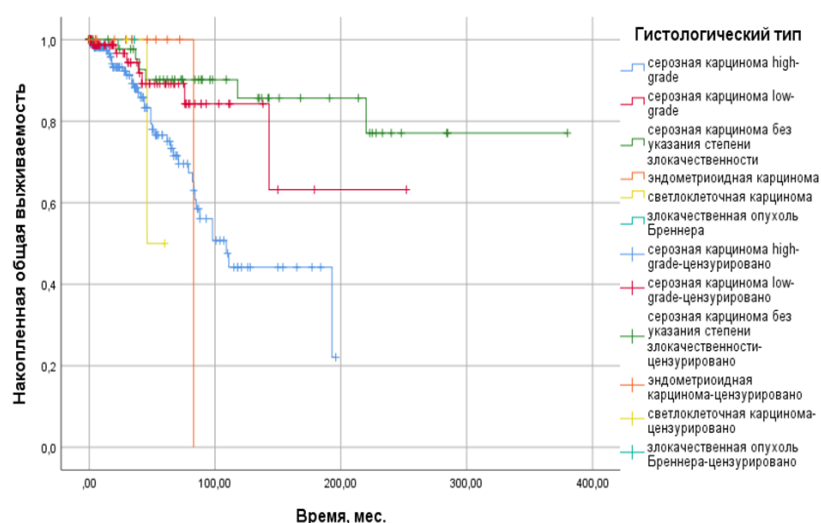


Рисунок 20 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

При анализе ВБП у пациенток серозной карциномой яичников high-grade и low-grade, отмечено, что достоверно выше ВБП была у больных серозной карциномой low-grade – медиана ВБП составила $245,0 \pm 0,0$ мес. 5-летняя ВБП – $74,5 \pm 7,1$ %, по сравнению с больными серозной карциномой high-grade – медиана ВБП составила $67,0 \pm 14,8$ мес., 5-летняя ВБП – $49,0 \pm 5,7$ % ($p = 0,020$; OR = 0,4: 95 % ДИ 0,2-0,8). При этом у больных серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности отмечена самая высокая ВБП – медиана ВБП не достигнута, и 5-летняя ВБП составила $85,7 \pm 6,2$ % (Таблица 24, Рисунок 21).

Таблица 24 – Выживаемость без прогрессирования больных IA-IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	179	$49,0 \pm 5,7$	$67,0 \pm 14,8$	0,020 (1;2) < 0,010 (1;3)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	92	$74,5 \pm 7,1$	$245,0 \pm 0,0$	0,020 (2;1)	0,4 (0,2-0,8)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	49	$85,7 \pm 6,2$	НД	$> 0,05$ (1;2) < 0,010 (1;3) $> 0,05$ (2;3)	0,3 (0,1-0,5)
Эндометриоидная карцинома (4)	12	$80,6 \pm 6,3$	НД	$> 0,05$ со всеми	0,2 (0,03-1,7)
Светлоклеточная карцинома (5)	3	0,0	НД	–	0,8 (0,1-5,5)
Злокачественная опухоль Бреннера (6)	1	0,0	НД	–	–

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

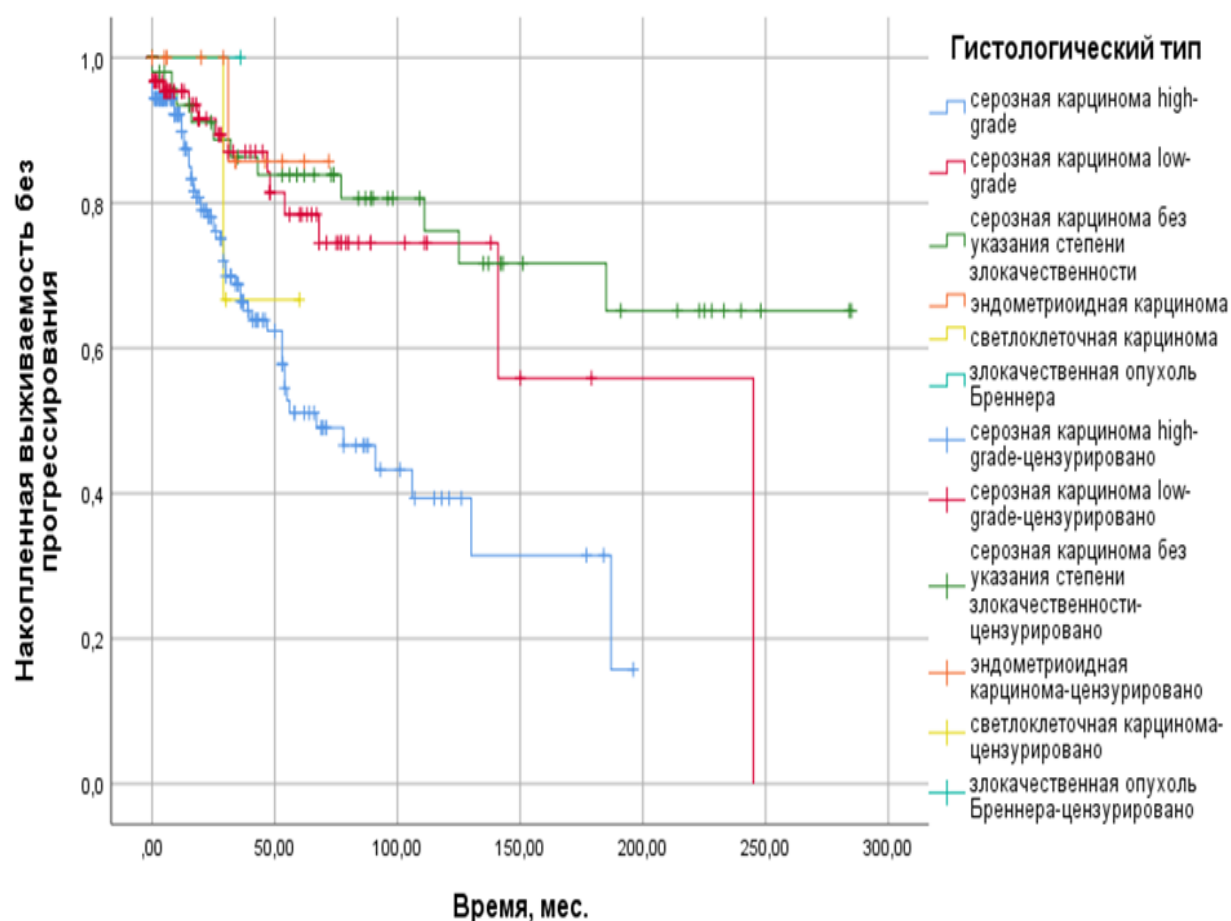


Рисунок 21 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-
IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Наличие мутаций в генах BRCA1/2 не оказывало достоверного влияния на ОВ и ВБП, однако, у пациенток с наличием мутаций в генах BRCA1/2 отмечена тенденция к лучшей ОВ и ВБП по сравнению с пациентками, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено (Таблицы 25-26, Рисунки 22-23).

Таблица 25 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутаций нет	66	74,3 $\pm$ 17,5	НД	0,287	0,5 (0,2-1,8)
Мутации BRCA1/2	14	67,7 $\pm$ 9,0	98,0 $\pm$ 12,0		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; НД – не достигнута

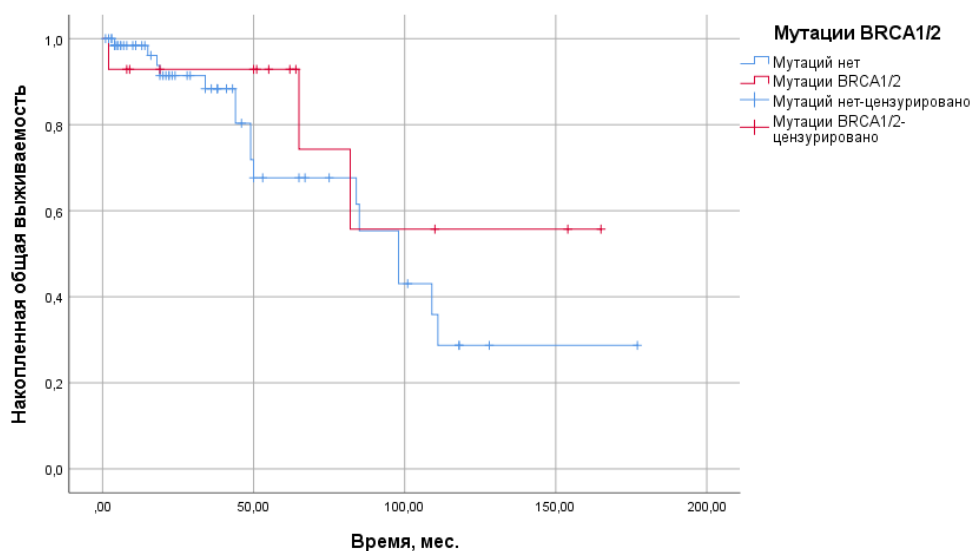


Рисунок 22 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Таблица 26 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутаций нет	66	26,1 $\pm$ 12,8	30,0 $\pm$ 5,8	0,148	1,7 (0,8-3,5)
Мутации BRCA1/2	14	38,4 $\pm$ 9,3	53,0 $\pm$ 9,2		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение.

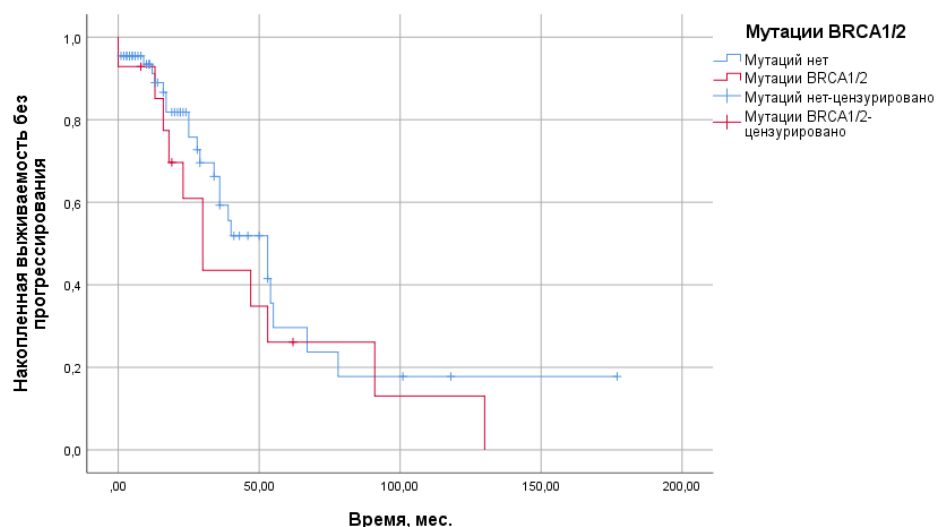


Рисунок 23 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Также была проанализирована ОВ и ВБП в зависимости от профиля стационара, в котором выполнялось первичное хирургическое лечение. ОВ достоверно выше у больных, которым проведено хирургическое лечение в специализированных стационарах онкогинекологического профиля, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $83,2 \pm 3,4 \%$, по сравнению с больными, которым проведено хирургическое лечение в стационарах гинекологического профиля – медиана ПЖ составила – $109 \pm 23,8$ мес., 5-летняя ОВ – $70,8 \pm 7,2 \%$ ($p = 0,040$; ОР = 2,4: 95 % ДИ 1,3-4,2). В анализируемой группе было 15 из 336 пациенток (4,5 %), которым первичное хирургическое лечение проведено в стационарах гинекологического профиля в нерадикальном объеме или с отсутствием выполнения адекватного хирургического стадирования, после чего им проведено повторное хирургическое вмешательство в специализированных стационарах онкогинекологического профиля. Не отмечено достоверных различий ОВ, вероятно, из-за более низкого периода наблюдения 35 (0-380 мес.), в связи с тем, что это практика последних лет (Таблица 27, Рисунок 24).

Таблица 27 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от места проведения хирургического вмешательства (первичного лечения)

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Специализированный стационар онкогинекологического профиля (1)	229	$83,2 \pm 3,4$	НД	0,040 (1;3)	С
Стационар гинекологического профиля+ специализированный стационар онкогинекологического профиля (2)	15	$80,0 \pm 17,9$	$98,0 \pm 7,7$	$> 0,05$ со всеми	1,2 (0,4-4,1)
Стационар гинекологического профиля (3)	92	$70,8 \pm 7,2$	$109 \pm 23,8$	0,040 (3;1)	2,4 (1,3-4,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

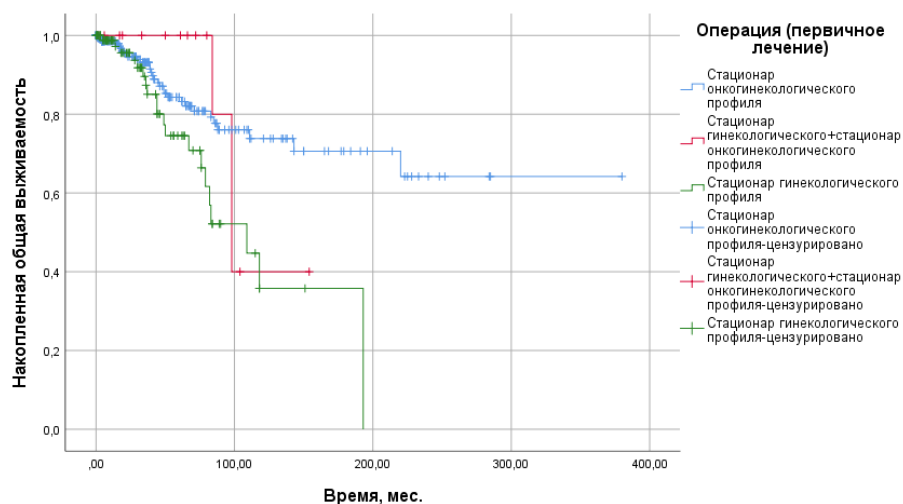


Рисунок 24 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от места проведения хирургического вмешательства (первичного лечения)

При анализе ВБП, выявлено, что у пациенток, которым первичное хирургическое лечение проведено в стационарах онкогинекологического профиля, медиана ВБП составила $245,0 \pm 74,2$ мес., 5-летняя ВБП – $71,1 \pm 3,9$ %, у пациенток, которые прооперированы в стационарах гинекологического профиля медиана ВБП составила $78,0 \pm 23,7$ мес., 5-летняя ВБП – $54,8 \pm 7,5$ % ($p = 0,020$; ОР = 1,8: 95 % ДИ 1,1-2,8). Отмечается тенденция к увеличению медианы ВБП в группе больных, которым проведено повторное хирургическое вмешательство с целью полного хирургического стадирования в специализированных стационарах (Таблица 28, Рисунок 25).

Таблица 28 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от места проведения хирургического вмешательства (первичного лечения)

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Специализированный стационар онкогинекологического профиля (1)	229	$71,1 \pm 3,9$	$245,0 \pm 74,2$	0,020 (1;3)	C

Продолжение таблицы 28

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Стационар гинекологического профиля+ специализированный стационар онкогинекологического профиля (2)	15	53,8 $\pm$ 15,5	91,0 $\pm$ 0,0	> 0,05 со всеми	1,7 (0,8-4,1)
Стационар гинекологического профиля (3)	92	54,8 $\pm$ 7,5	78,0 $\pm$ 23,7	0,020 (3;1)	1,8 (1,1-2,8)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

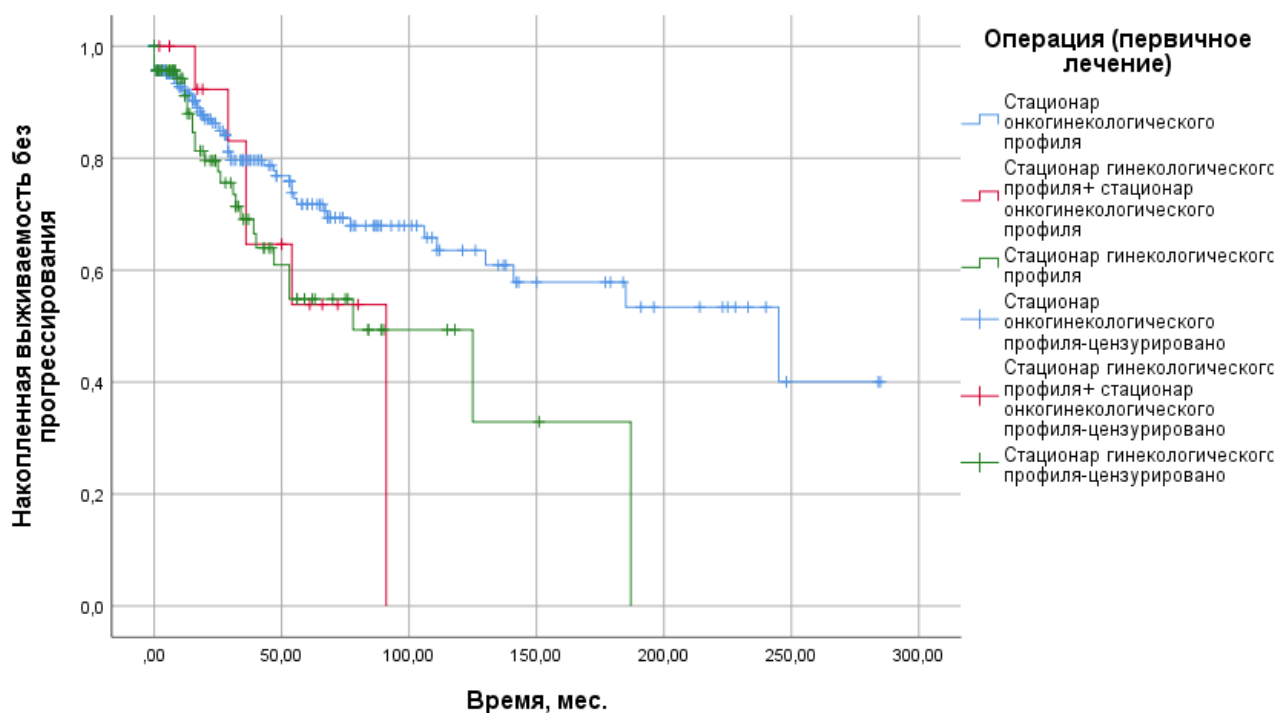


Рисунок 25 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-PA стадий в зависимости от места проведения хирургического вмешательства (первичного лечения)

Продemonстрировано влияние хирургического стадирования на ОВ и ВБП у пациенток с первичным раком яичников, результаты представлены в Таблицах 29-

30 и на Рисунках 26-27. Максимальная ОВ была у больных, которым проведены все процедуры хирургического стадирования, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $94,3 \pm 3,2 \%$, ниже у больных, которым не проводилось хирургическое стадирование или проводилось не в полном объеме, медиана ПЖ составила $128,0 \pm 0,0$ мес., 5-летняя ОВ – $77,6 \pm 3,9 \%$ ($p = 0,008$; ОР = 2,5: 95 % ДИ 1,205,2). Аналогично медиана ВБП и 5-летняя ВБП выше в группе больных, которым проводилось хирургическое стадирование – $245,0 \pm 51,6$ мес. и $80,1 \pm 5,4 \%$ соответственно. У больных, которым хирургическое стадирование не выполнялось, медиана ВБП составила $106,0 \pm 24,5$ мес., 5-летняя ВБП – $59,5 \pm 4,5 \%$ ($p = 0,010$; ОР = 2,2: 95 % ДИ 1,2-4,0).

Таблица 29 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургическое стадирование проведено (1)	42	$94,3 \pm 3,2$	НД	0,008	С
Хирургическое стадирование не проведено (2)	231	$77,6 \pm 3,9$	$128,0 \pm 0,0$		2,5 (1,2-5,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

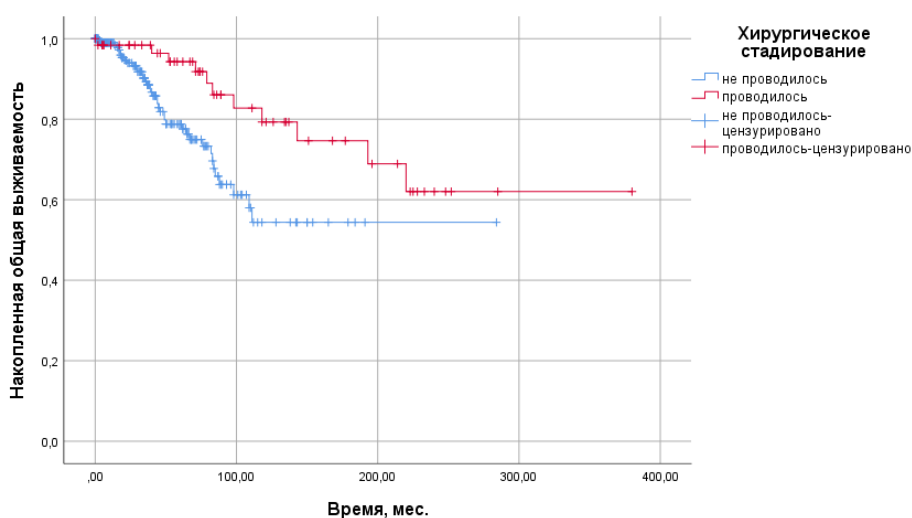


Рисунок 26 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

Таблица 30 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургическое стадирование проведено (1)	42	80,1 $\pm$ 5,4	245,0 $\pm$ 51,6	0,010	C
Хирургическое стадирование не проведено (2)	231	59,5 $\pm$ 4,5	106,0 $\pm$ 24,5		2,2 (1,2-4,0)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

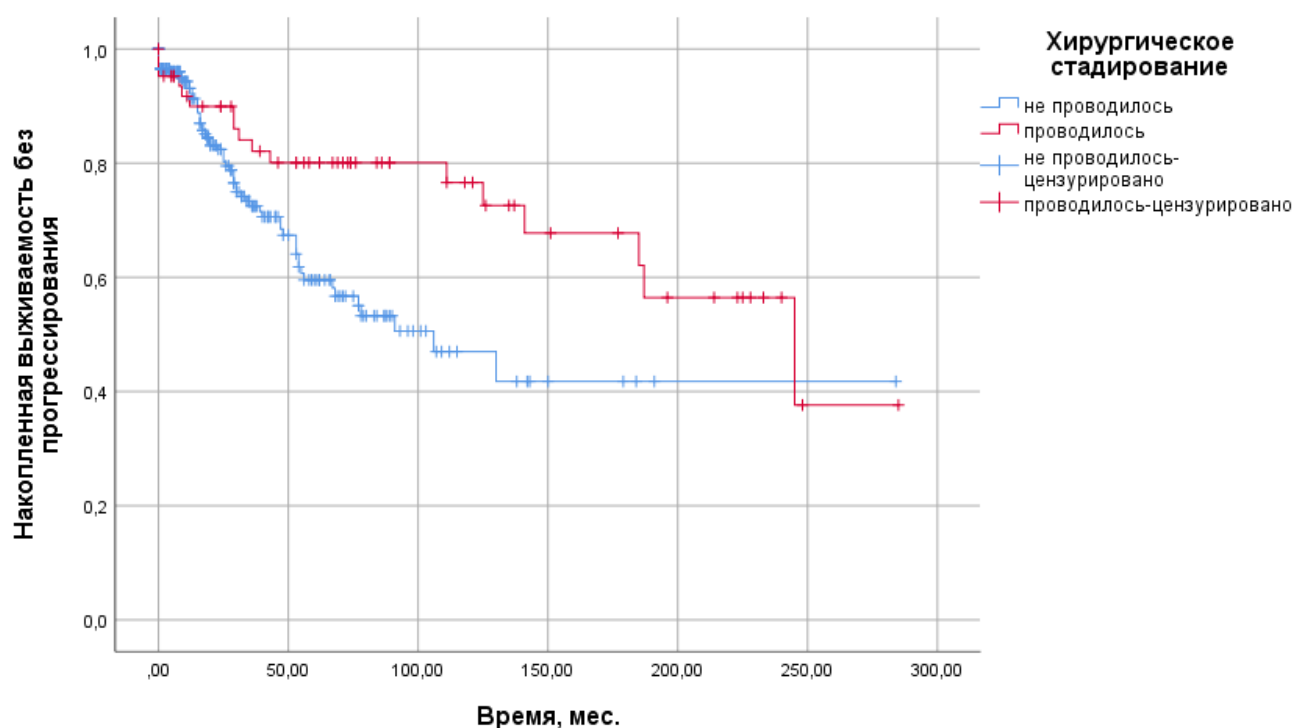


Рисунок 27 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

У больных раком яичников ранних IA-IC3 стадий анализ ОВ и ВБП в зависимости от выполнения хирургического стадирования выявил достоверное преимущество в ОВ и ВБП у больных с выполнением всех процедур хирургического стадирования, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – 87,5 $\pm$ 11,7 %, по сравнению с больными. Которым хирургическое стадирование не проведено, медиана ПЖ – 111,0 $\pm$ 0,0 мес., 76,0 $\pm$ 4,3 % ($p = 0,049$; ОР = 0,4: 95 % ДИ 0,1-0,9) (Таблица 31, Рисунок 28). Аналогичные результаты получены при анализе ВБП у больных с выполнением

всех процедур хирургического стадирования, медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $73,1 \pm 21,2$ %, что выше, чем у больных, которым не выполнялось хирургическое стадирование ($p = 0,049$; OR = 0,3: 95 % ДИ 0,1-0,9) (Таблица 32, Рисунок 29).

Таблица 31 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IC3 стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургическое стадирование проведено (1)	39	$87,5 \pm 11,7$	НД	0,049	0,4 (0,1-0,9)
Хирургическое стадирование не проведено (2)	212	$76,0 \pm 4,3$	$111,0 \pm 0,0$		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

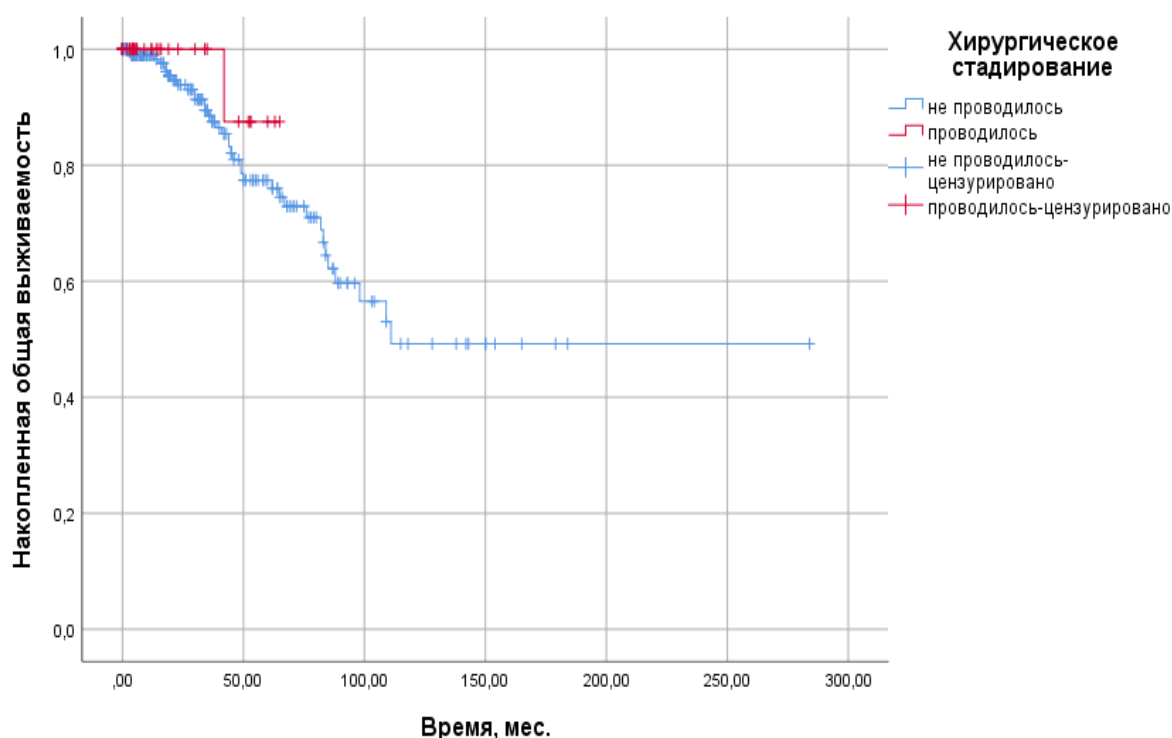


Рисунок 28 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IC3 стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

Таблица 32 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IC3 стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургическое стадирование проведено (1)	39	73,1 $\pm$ 21,2	НД	0,049	0,3 (0,1-0,9)
Хирургическое стадирование не проведено (2)	212	57,8 $\pm$ 4,9	91,0 $\pm$ 17,8		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

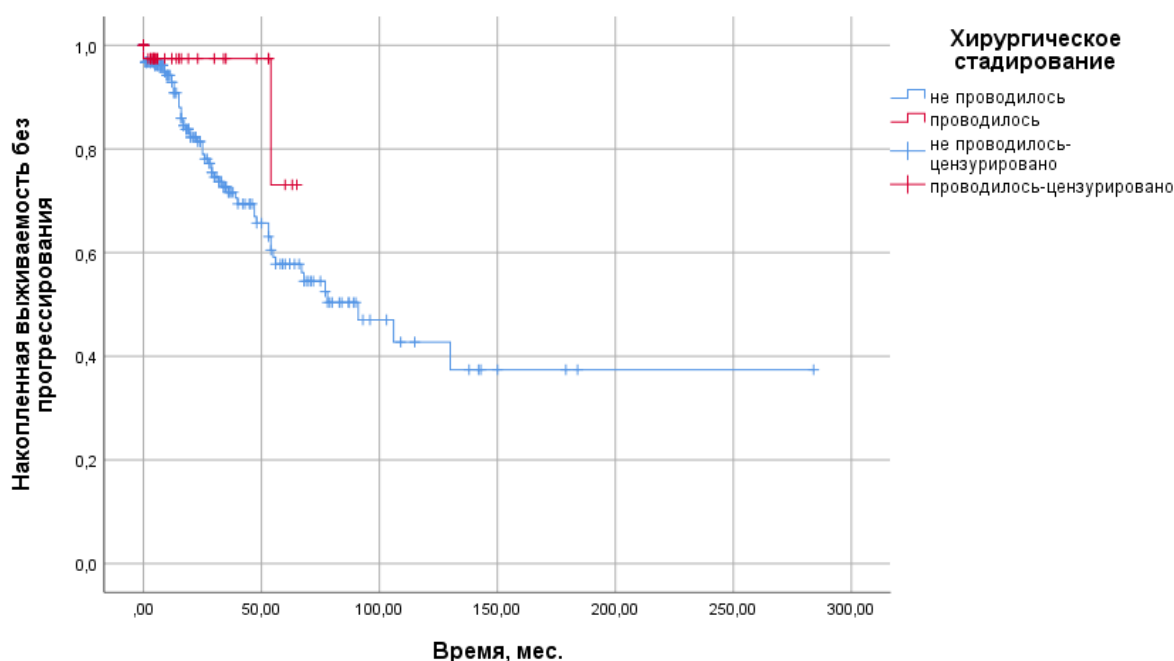


Рисунок 29 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IC3 стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования

Для определения эффективности химиотерапии мы разделили больных на три группы: 1 группа – больные, которым проведена химиотерапия препаратами платины+таксаны; 2 группа – больные, которые получали химиотерапию по схеме препараты платины+нетаксановые агенты; 3 группа – больные, которые не получали химиотерапию. Медиана ПЖ не достигнута у пациенток, которые получали химиотерапию препаратами платины + таксаны, медиана периода наблюдения не достигнута, 5-летняя ОВ – 89,2 $\pm$ 3,6 %, что было достоверно выше, чем у пациенток, которые получали препараты платины+нетаксановые агенты (р

= 0,001; OR = 0,3: 95 % ДИ 0,2-0,7) (Таблица 33, Рисунок 30).

Таблица 33 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	OR (95 % ДИ)
Препараты платины + таксаны (1)	289	89,2 $\pm$ 3,6	НД	0,001 (1;2)	0,3 (0,2-0,7)
Препараты платины+нетаксановые агенты (2)	19	70,6 $\pm$ 5,1	111 $\pm$ 0,0	0,056 (1;3) 0,888 (2,3)	C
Химиотерапия не проводилась (3)	28	80,0 $\pm$ 17,9	98,0 $\pm$ 14,1		0,3 (0,1-1,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

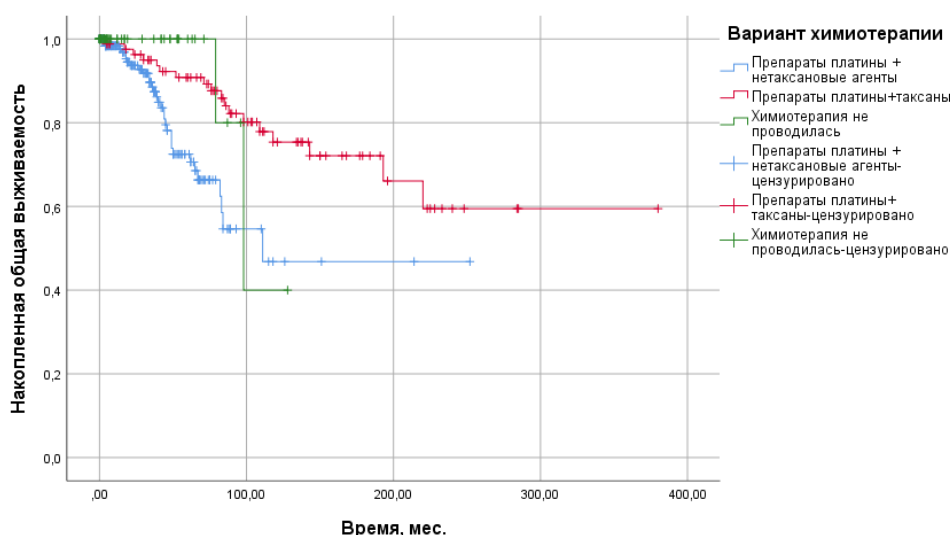


Рисунок 30 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Выживаемость без прогрессирования была достоверно выше у больных, которым назначалась химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – 81,9 $\pm$ 4,4 %, по сравнению с больными, которым назначалась комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов ($p = 0,001$; OR = 0,4: 95 % ДИ 0,3-0,7). Обращает на себя внимание, тот факт, что у больных, которым не проводилась химиотерапия – это были пациентки с серозной карциномой яичников low-grade IA и IB стадий, не выявлено значимых

различия в ОВ по сравнению с больными, которым проводилась химиотерапия в комбинации препаратов платины и таксанов или нетаксановых агентов. Достоверные различия получены между группой пациенток, с химиотерапией комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов, медиана ВБП составила – $78,0 \pm 21,0$ мес., 5-летняя ВБП – $58,6 \pm 5,1$ %, по сравнению с пациентками, которые не получали химиотерапию, медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $83,0 \pm 7,8$ % ($p = 0,018$; ОР = 0,4: 95 % ДИ 0,2-0,9). Это обусловлено тем, что при правильным отборе больных, отсутствие химиотерапии безопасно и не ухудшает ОВ и ВБП (Таблица 34, Рисунок 31).

Таблица 34 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Препараты платины + таксаны (1)	289	$81,9 \pm 4,4$	НД	0,001 (1;2) 0,917 (1;3) 0,018 (2;3)	0,4 (0,3-0,7)
Препараты платины+нетаксановые агенты (2)	19	$58,6 \pm 5,1$	$78,0 \pm 21,0$		С
Химиотерапия не проводилась (3)	28	$83,0 \pm 7,8$	НД		0,4 (0,2-0,9)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

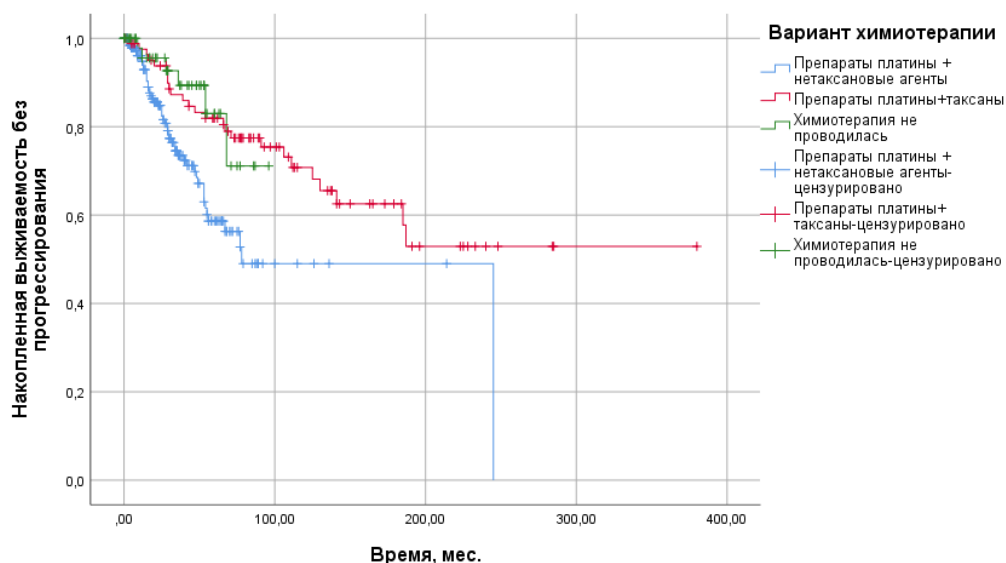


Рисунок 31 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Мы проанализировали результаты органосохраняющего лечения раннего рака яичников, которое проведено пациенткам серозным раком яичников low-grade IA и IC1 стадий. Оказалось, что пациентки, которые получили хирургическое лечение в радикальном объеме и пациентки с органосохраняющим лечением имеют одинаковую ОВ и ВБП (Таблицы 35-36).

Таблица 35 – Общая выживаемость больных серозной карциномой яичников low-grade IA и IC1 стадий с учетом объема хирургического вмешательства

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Органосохраняющие операции	11	96,1 $\pm$ 6,3	НД	0,427	1,3 (0,3-12,4)
Радикальные операции	39	98,7 $\pm$ 5,3	НД		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута.

Таблица 36 – Выживаемость без прогрессирования больных серозной карциномой яичников low-grade IA и IC1 стадий с учетом объема хирургического вмешательства

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Органосохраняющие операции	11	93,7 $\pm$ 4,6	НД	0,532	3,1 (0,6-9,6)
Радикальные операции	39	97,3 $\pm$ 3,2	НД		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута.

С практической точки зрения представляет интерес сравнение групп больных раком яичников ранних стадий в зависимости от выполнения хирургического стадирования и проведения химиотерапии. Результаты нашего исследования демонстрируют достоверные преимущества в группе больных с выполненным хирургическим стадированием и проведенной химиотерапией – медиана ПЖ составила 98,0 $\pm$ 14,1 мес., 5-летняя ОВ – 100,0 % по сравнению с больными, которым не выполнялось хирургическое стадирование и не проводилась химиотерапия –

медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $66,7 \pm 27,2$ % ($p = 0,037$) (Таблица 37, Рисунок 32).

Таблица 37 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования и химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Стадирование «+» Химиотерапия «-» (1)	16	100,0	НД	0,197 (1;2) 0,999 (1;3) 0,240 (1;4)	0,0 (0,0-0,0)
Стадирование «+» Химиотерапия «+» (2)	23	100,0	$98,0 \pm 14,1$		0,8 (0,1-5,9)
Стадирование «-» Химиотерапия «-» (3)	41	$66,7 \pm 27,2$	НД	0,037 (2;3) 0,738 (2;4) 0,197 (3;4)	0,4 (0,1-1,7)
Стадирование «-» Химиотерапия «+» (4)	181	$76,6 \pm 4,2$	$111 \pm 13,6$		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

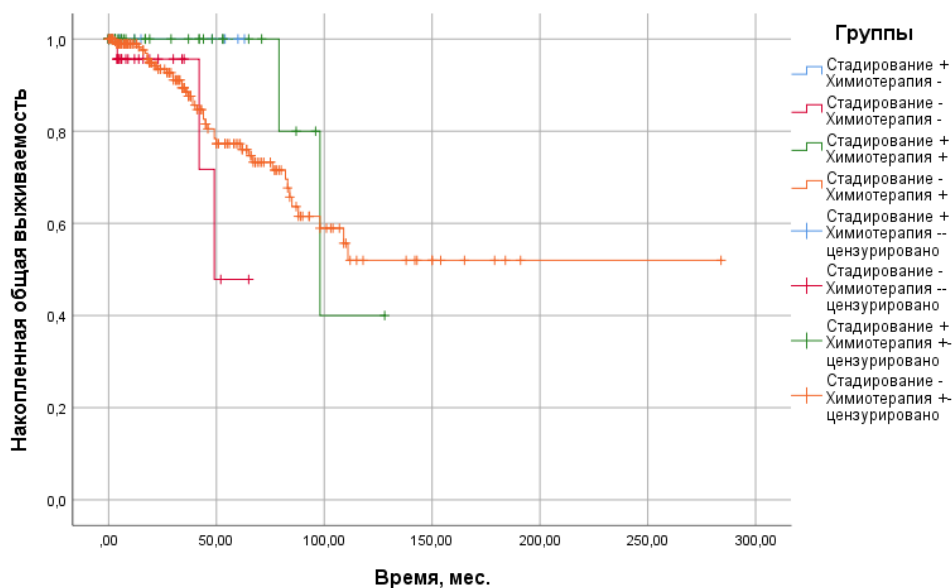


Рисунок 32 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования и химиотерапии

Достоверные преимущества ВБП отмечены в группе больных с выполненным хирургическим стадированием без проведения химиотерапии – медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – 100,0 %, по сравнению с больными без выполнения хирургического стадирования, с проведением химиотерапии,

медиана ВБП составила – $106,0 \pm 23,4$ мес., 5-летняя ВБП – $61,5 \pm 4,6$ % ($p = 0,035$) (Таблица 38, Рисунок 33).

Таблица 38 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования и химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Стадирование «+» Химиотерапия «-» (1)	16	100,0	НД	0,108 (1;2) 0,124 (1;3) 0,035 (1;4) 0,894 (2;3) 0,258 (2;4) 0,161 (3;4)	0,0 (0,0-7,6)
Стадирование «+» Химиотерапия «+» (2)	23	$75,5 \pm 10,9$	НД		0,5 (0,1-1,9)
Стадирование «-» Химиотерапия «-» (3)	41	$62,5 \pm 21,3$	НД		0,6 (0,2-1,3)
Стадирование «-» Химиотерапия «+» (4)	181	$61,5 \pm 4,6$	$106,0 \pm 23,4$		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

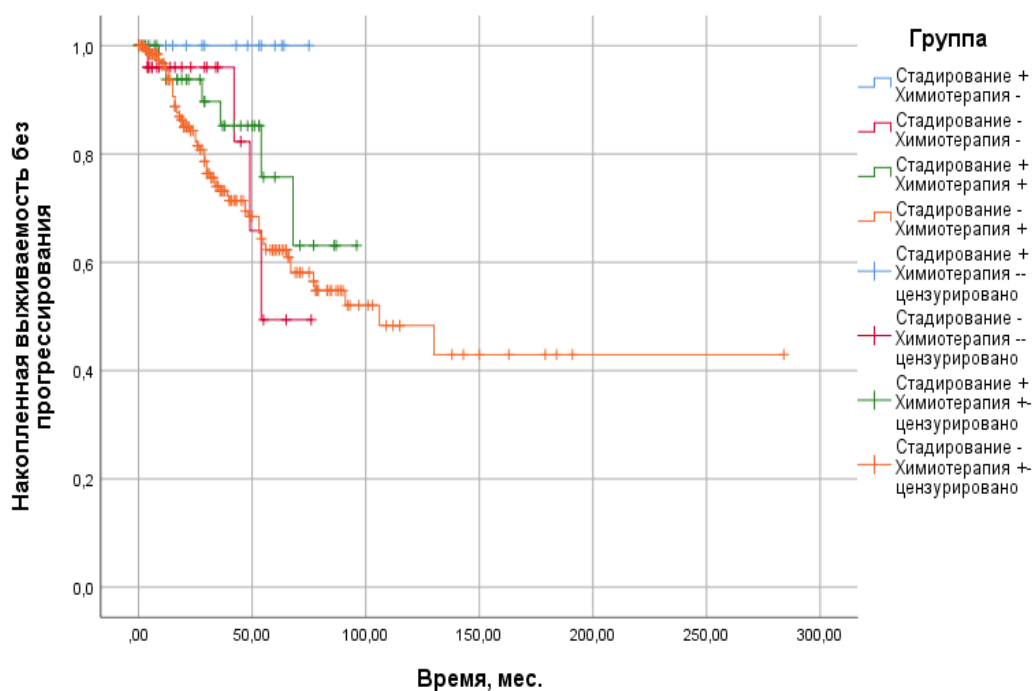


Рисунок 33 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от проведения хирургического стадирования и химиотерапии

4.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ)

В многофакторный анализ больных раком яичников IA-IIA стадий включены те факторы, которые оказали статистически значимое влияние на ОВ и ВБП в однофакторном анализе. Таким образом, в многофакторный анализ для ОВ и ВБП включены такие факторы, как гистологический тип опухоли, профиль стационара, в котором выполнено первичное хирургическое лечение, выполнение хирургического стадирования, вариант химиотерапии. Таким образом, в многофакторный анализ включено четыре фактора, достоверно влияющих на ОВ и четыре фактора, влияющих на ВБП по результатам однофакторного анализа.

На прогноз жизни значимо благоприятно влиял гистологический тип – серозная карцинома low-grade и серозная карцинома без указания степени злокачественности. У больных серозной карциномой low-grade риск смерти снижался на 60,0 % (95 % ДИ для ОР 0,2-0,9) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных с серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности риск смерти снижался на 80,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,5) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных, которым первичное хирургическое лечение проведено в стационарах гинекологического профиля риск смерти увеличивался в 2,1 раза (95 % ДИ для ОР 1,7-3,7) по сравнению с больными, которые первичное хирургическое лечение получили в специализированных стационарах (Таблица 39).

Таблица 39 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	-	С
Серозная карцинома low-grade	0,030	0,4 (0,2-0,9)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности	0,001	0,2 (0,1-0,5)

Продолжение таблицы 39

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Эндометриоидная карцинома	0,380	0,4 (0,1-3,0)
Светлоклеточная карцинома	0,560	1,8 (0,2-13,4)
Злокачественная опухоль Бреннера	0,980	0,0 (0,0-2,4·10 ³⁰³)
Место проведения операции		
Специализированный стационар онкогинекологического профиля	-	С
Стационар гинекологического профиля+ специализированный стационар онкогинекологического профиля	0,790	0,8 (0,3-2,8)
Стационар гинекологического профиля	0,010	2,1 (1,7-3,7)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

На прогноз прогрессирования значимо благоприятно влиял гистологический тип – серозная карцинома low-grade и серозная карцинома без указания степени злокачественности. У больных серозной карциномой low-grade риск прогрессирования снижался на 60,0 % (95 % ДИ для ОР 0,2-0,8) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных с серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности опухоли риск прогрессирования снижался на 70,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,6) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных, которым первичное хирургическое лечение проведено в стационарах гинекологического профиля риск прогрессирования увеличивался в 1,7 раза (95 % ДИ для ОР 1,0-2,7) по сравнению с больными, которым первичное хирургическое лечение проведено в специализированном стационаре (Таблица 40).

Таблица 40 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от факторов (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	-	С
Серозная карцинома low-grade	<0,010	0,4 (0,2-0,8)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности	<0,010	0,3 (0,1-0,6)

Продолжение таблицы 40

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Эндометриоидная карцинома	0,130	0,2 (0,03-1,5)
Светлоклеточная карцинома	0,800	0,8 (0,1-5,6)
Злокачественная опухоль Бреннера	0,970	0,0 (0,0-5,3·10 ²⁵⁸)
Место проведения операции		
Специализированный стационар онкогинекологического профиля	-	C
Стационар гинекологического профиля+ специализированный стационар онкогинекологического профиля	0,340	1,5 (0,6-3,6)
Стационар гинекологического профиля	0,030	1,7 (1,1-2,7)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

4.4 Заключение

Таким образом, подводя итоги по главе, посвященной лечению рака яичников IA-IIA стадий, следует отметить, по данным однофакторного анализа ОВ и ВБП была статистически значимо ниже при серозной карциноме high-grade, проведении первичного хирургического лечения в стационарах гинекологического профиля, а также проведении химиотерапии препаратами платины в комбинации с нетаксановыми агентами. Лучшие результаты лечения наблюдались у больных серозной карциномой low-grade и серозной карциномой без указания степени злокачественности, а также у больных, которым первичное хирургическое лечение проведено в специализированных стационарах онкогинекологического профиля и химиотерапия в стандартном режиме комбинацией препаратов платины и таксанов. Отмечено достоверное увеличение ОВ и ВБП при проведении всех процедур хирургического стадирования. Максимальная ВБП наблюдались у больных в группе низкого риска прогрессирования – больные раком яичников IA и IB, серозная карцинома low-grade. Не отмечено статистически значимого влияния наличия мутаций в генах BRCA мутаций на ОВ и ВБП.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ II-III СТАДИЙ

5.1 Клиническая характеристика больных

Группу больных раком яичников II-III стадий составили 107 пациенток, медиана возраста больных составила 49,0 года. Из них со II стадией было 43 больных (40,2 %), с IIIA стадий – 46 больных (43,0 %), с IIIA2 стадией – 3 больных (2,8 %) и IIIB стадией – 15 больных (14,0 %). Частым гистологическим типом была серозная карцинома high-grade – 66,4 % (71 из 107 больных), на долю серозной карциномы low-grade пришлось 19,6 % (21 из 107 больных), на долю серозной карциномы без указания степени злокачественности и эндометриоидной карциномы – 12,1 % (13 из 107 больных) и 1,9 % (2 из 107 больных) соответственно. Большинство больных (92 из 107 больных, 86,0 %) получили хирургическое лечение в специализированных стационарах онкогинекологического профиля, реже в стационарах гинекологического профиля (14 из 107 больных, 13,1 %) и еще реже после хирургического лечения в стационарах гинекологического профиля, выполнено повторное хирургическое вмешательство в специализированных отделениях (1 из 107 больных, 0,9 %). Около половины больных – 43,9 % (47 из 107 больных) обследованы на наличие мутаций в генах BRCA1/2, из них мутация выявлена у 27,7 % больных (13 из 107 больных), не выявлена у 72,3 % больных (34 из 107 больных), не обследованы – 56,1 % больных (60 из 107 больных). Хирургическое стадирование выполнено у 13 из 43 больных раком яичников IIВ стадии – 30,2 %. Первичные циторедукции составили 88,8 % (95 из 107 больных), из них в полном и оптимальном объеме – 66,3 % (71 из 107 больных), в неоптимальном объеме – 5,6 % (6 из 107 больных). В группе больных с ПЦР данные об оптимальности отсутствовали у 16,8 % больных (18 из 107 больных). На долю интервальных циторедукций пришлось – 11,2 % (12 из 107 больных), из них в полном и оптимальном объеме – 33,3 % (4 из 12 больных), в

неоптимальном – 66,7 % (8 из 12 больных). В первой линии химиотерапии большинство больных – 77,6 % (83 из 107 больных) получали химиотерапию в комбинации препаратов платины+таксаны и 22,4 % больных (24 из 107 больных) получали химиотерапию препаратами платины+нетаксановые агенты (Таблица 41).

Таблица 41 – Клиническая характеристика больных с впервые выявленным раком яичников IIВ-IIIВ стадий

Признак	Число больных, n	Доля больных, %
Медиана возраста 49,0 [42,0;60,0] года		
Стадия		
IIВ	43	40,2
IIIА	46	43,0
IIIА2	3	2,8
IIIВ	15	14,0
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	71	66,4
Серозная карцинома low-grade	21	19,6
Серозная карцинома без указания степени злокачественности	13	12,1
Эндометриоидная карцинома	2	1,9
Профиль клиники		
Специализированный стационар онкогинекологического профиля	92	86,0
Стационар гинекологического профиля	14	13,1
Стационар гинекологического профиля+ специализированный стационар онкогинекологического профиля	1	0,9
Статус мутаций в генах BRCA1/2		
Обследованы	47	43,9
Не обследованы	60	56,1
Из обследованных:	47	100
-Мутации в гене BRCA1	12	25,6
-Мутации в гене BRCA2	1	2,1
-Мутаций в генах BRCA1/2 нет	34	72,3
Хирургическое стадирование (IIВ стадия)		
Проведено	13	30,2
Не проведено	10	23,3
Нет данных	20	46,5

Продолжение таблицы 41

Признак	Число больных, n	Доля больных, %
Сроки и оптимальность циторедукции		
Первичные	95	88,8
-полные+оптимальные	71	66,4
-неоптимальные	6	5,6
- нет данных	18	16,8
Интервальные	12	11,2
-полные+оптимальные	4	3,7
-неоптимальные	8	7,5
Химиотерапия		
Препараты платины+таксаны	83	77,6
Препараты платины+нетаксановые агенты	24	22,4

5.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ)

Проанализирована ОВ и ВБП в группе больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2, профиля клиники, где выполнено первичное хирургическое вмешательство, сроков и оптимальности хирургического вмешательства, выполнения хирургического стадирования при IIВ стадии, схемы химиотерапии.

В данной группе за период наблюдения у 39 из 107 пациенток (36,4 %) выявлено прогрессирование заболевания: при IIВ стадии у 24 из 43 пациенток (55,8 %), при IIIА стадии у 11 из 46 пациенток (23,9 %), при IIIА2 стадии у 1 из 3 пациенток (33,3 %), при IIIВ стадии у 7 из 15 пациенток (46,6 %). Всего умерли 22 из 107 пациенток (20,6 %), из них при IIВ стадии – 12 из 43 пациенток (27,9 %), при IIIА стадии – 5 из 46 пациенток (10,9 %), при IIIА2 стадии – 1 из 3 пациенток (33,3 %), при IIIВ стадии – 4 из 15 пациенток (26,7 %). На основании этих данных были построены кривые общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Медиана ПЖ и 5-летняя ОВ больных раком яичников IIВ–IIIВ стадий составили $245,0 \pm 87,6$ мес. и $79,8 \pm 4,7$ %, медиана ВБП и 5-летняя ВБП

составили $67,0 \pm 8,8$ мес. и $55,4 \pm 5,7$ %.

У больных серозной карциномой яичников high-grade медиана ПЖ и 5-летняя ОВ составили – $95,0 \pm 4,9$ мес. и $72,2 \pm 6,7$ % соответственно, и была достоверно ниже, чем у больных серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $84,6 \pm 0,1$ % ($p < 0,030$; OR = 0,3: 95 % ДИ 0,1-0,9) (Таблица 42, Рисунок 34).

Таблица 42 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	71	$72,2 \pm 6,7$	$95,0 \pm 4,9$	0,030 (1;3)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	21	$89,1 \pm 7,3$	НД	>0,05 со всеми	0,3 (0,1-1,4)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	13	$84,6 \pm 0,1$	НД	0,030 (3;1)	0,3 (0,1-0,9)
Эндометриоидная карцинома (4)	2	100,0	НД	> 0,05 со всеми	0,0

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

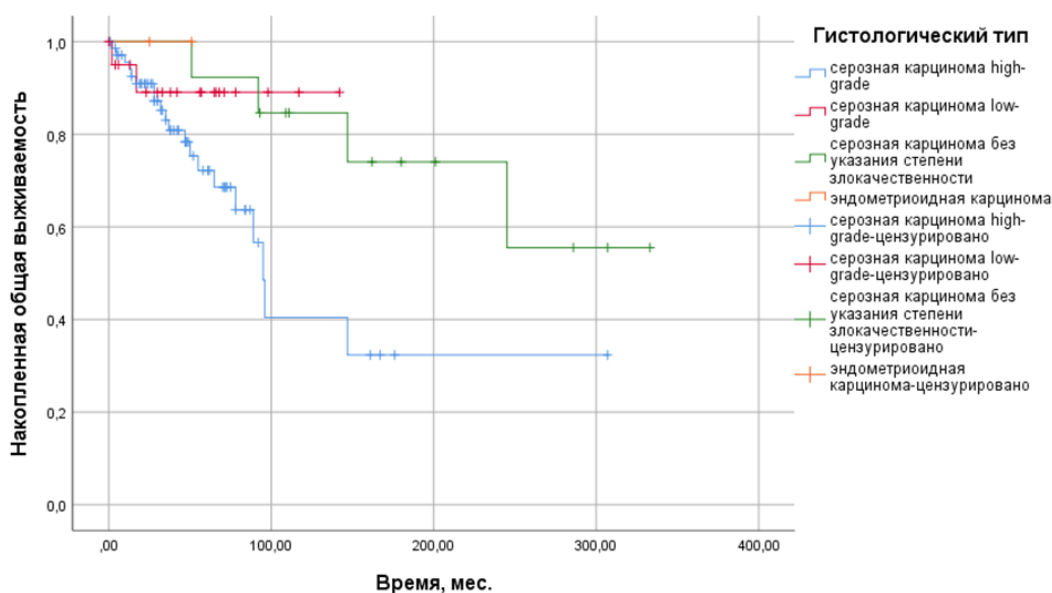


Рисунок 34 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Достоверные различия в выживаемости без прогрессирования получены у больных серозной карциномой яичников low-grade, медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $71,1 \pm 13,5$ %, и была выше по сравнению с больными серозной карциномой high-grade ($p < 0,010$; OR = 0,3: 95 % ДИ 0,1-0,8). У больных серозной карциномой без указания степени злокачественности медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $76,9 \pm 11,7$ % и была статистически значимо выше, относительно больных серозной карциномой яичников high-grade ($p < 0,010$; OR = 0,3: 95 % ДИ 0,1-0,8) (Таблица 43, Рисунок 35).

Таблица 43 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	71	$39,5 \pm 7,7$	$53,0 \pm 11,2$	0,010 (1;2) < 0,010 (1;3)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	21	$71,1 \pm 13,5$	НД	0,010 (2;1)	0,3 (0,1-0,8)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	13	$76,9 \pm 11,7$	НД	< 0,010 (3;1)	0,3 (0,1-0,8)
Эндометриоидная карцинома (4)	2	100,0	НД	> 0,05 со всеми	0,0

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

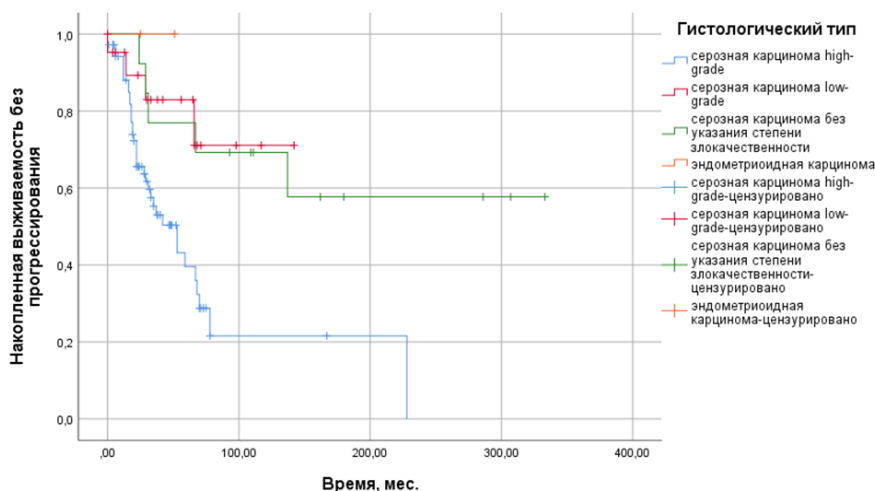


Рисунок 35 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Не выявлено статистически значимого влияния на ОВ и ВБП у больных раком яичников IIВ–IIIВ стадий такого фактора, как наличие мутаций в генах BRCA1/2 (Таблицы 44-45, Рисунки 36-37).

Таблица 44 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутаций нет	34	67,9 $\pm$ 9,7	96,0 $\pm$ 21,5	0,662	С
Мутации BRCA1/2	13	70,0 $\pm$ 18,2	89,0 $\pm$ 0,0		0,75 (0,2-2,8)

Примечание: * — уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение

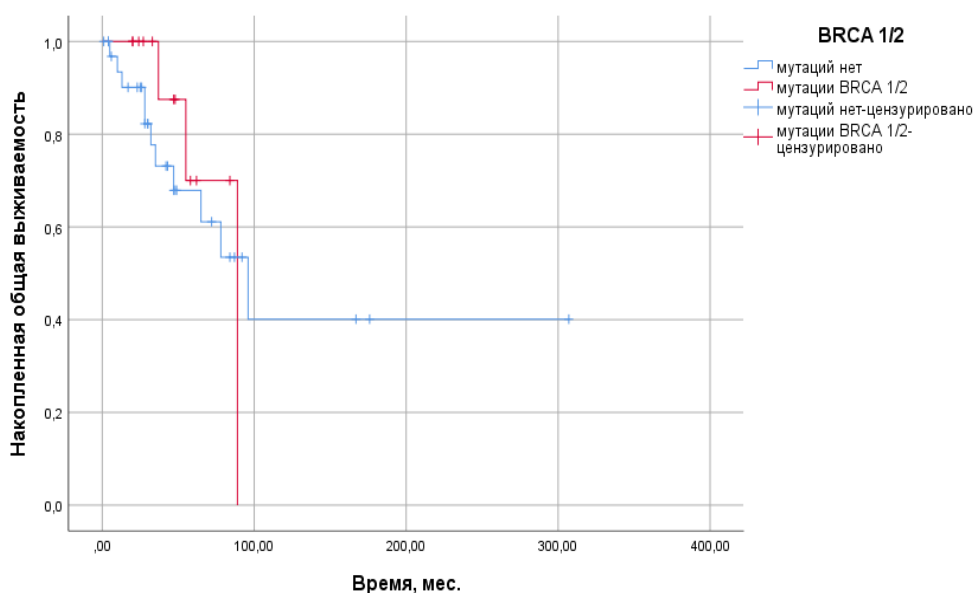


Рисунок 36 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Таблица 45 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутаций нет	34	35,0 $\pm$ 11,1	31,0 $\pm$ 6,1	0,936	С
Мутации BRCA1/2	13	19,3 $\pm$ 16,0	42,0 $\pm$ 8,4		1,0 (0,5-2,4)

Примечание: * — уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение

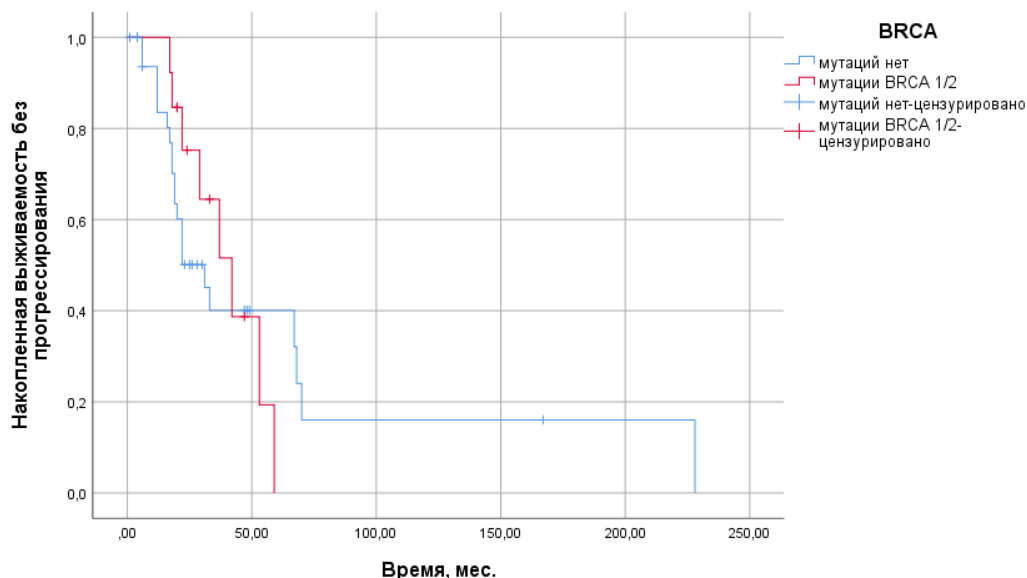


Рисунок 37 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Пациентки, у которых первичное хирургическое лечение проводилось в стационарах гинекологического профиля, медиана ПЖ и 5-летняя ОВ были достоверно ниже на 150,0 мес. и 25,9 % по сравнению с больными, которым первичное хирургическое лечение проведено в специализированных стационарах онкогинекологического профиля ($p < 0,010$; ОР = 3,4; 95 % ДИ 1,2-9,4). В анализируемой группе больных единственной пациентке проведено первичное хирургическое лечение в стационаре гинекологического профиля, далее выполнено повторное хирургическое вмешательство в полном объеме в специализированном стационаре – медиана не достигнута, при наблюдении в течение 40 мес. пациентка была жива или выбыла из под наблюдения (Таблица 46, Рисунок 38).

Таблица 46 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ в зависимости от места проведения операции (первичного лечения)

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Специализированный стационар онкогинекологического профиля (1)	92	81,4 $\pm$ 4,8	245,0 $\pm$ 108,4	0,010 (1;3)	C

Продолжение таблицы 46

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Стационар гинекологического профиля+ специализированный стационар онкогинекологического профиля (2)	1	100,0	НД	> 0,05 со всеми	—
Стационар гинекологического профиля (3)	14	55,5 $\pm$ 18,8	95,0 $\pm$ 0,0	0,010 (3;1)	3,4 (1,2- 9,4)

Примечание: * — уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД — не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

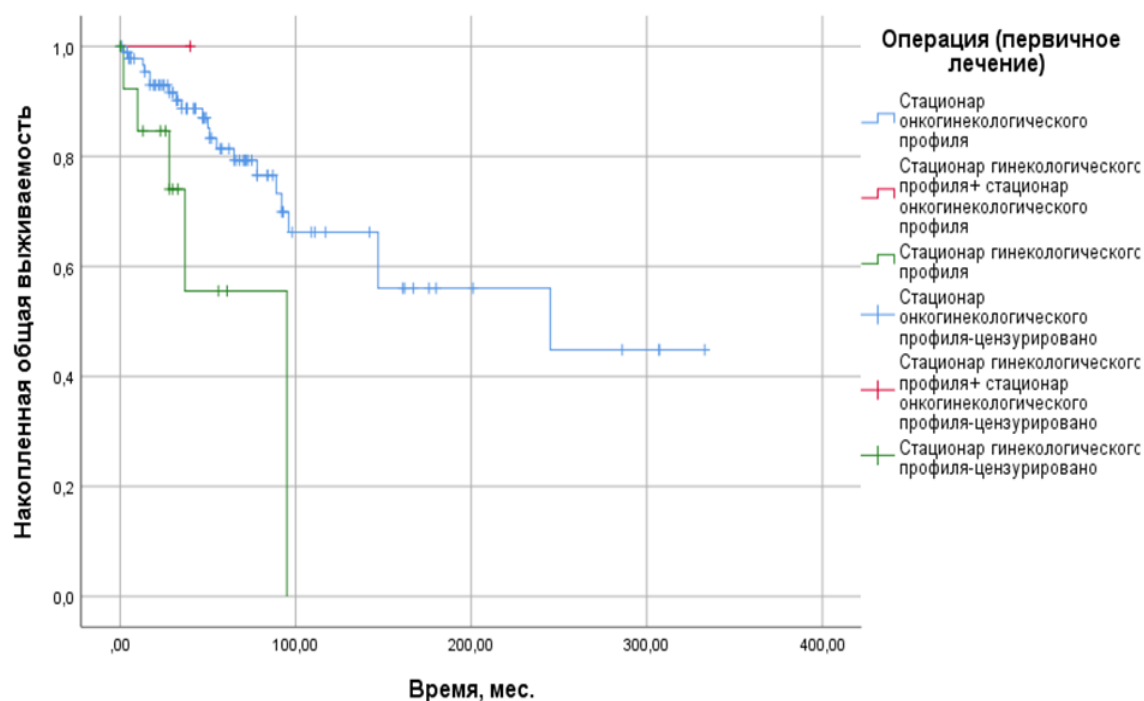


Рисунок 38 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от места проведения операции

Не отмечено статистически значимого влияния уровня медицинского учреждения на медиану ВБП и 5-летнюю ВБП. Наблюдается тенденция к увеличению медианы ВБП и 5-летней ВБП у больных, которым проведено первичное хирургическое вмешательство в специализированных стационарах (Таблица 47, Рисунок 39).

Таблица 47 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от места проведения операции (первичного лечения)

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Специализированный стационар онкогинекологического профиля (1)	92	57,8 $\pm$ 5,9	68,0 $\pm$ 6,6	> 0,05 со всеми	С
Стационар гинекологического профиля+ специализированный стационар онкогинекологического профиля (2)	1	100,0	НД	> 0,05 со всеми	—
Стационар гинекологического профиля (3)	14	0,0	35,0 $\pm$ 16,3	> 0,05 со всеми	1,7 (0,7-4,2)

Примечание: * - уровень значимости для сравнения групп. НД – не достигнута.

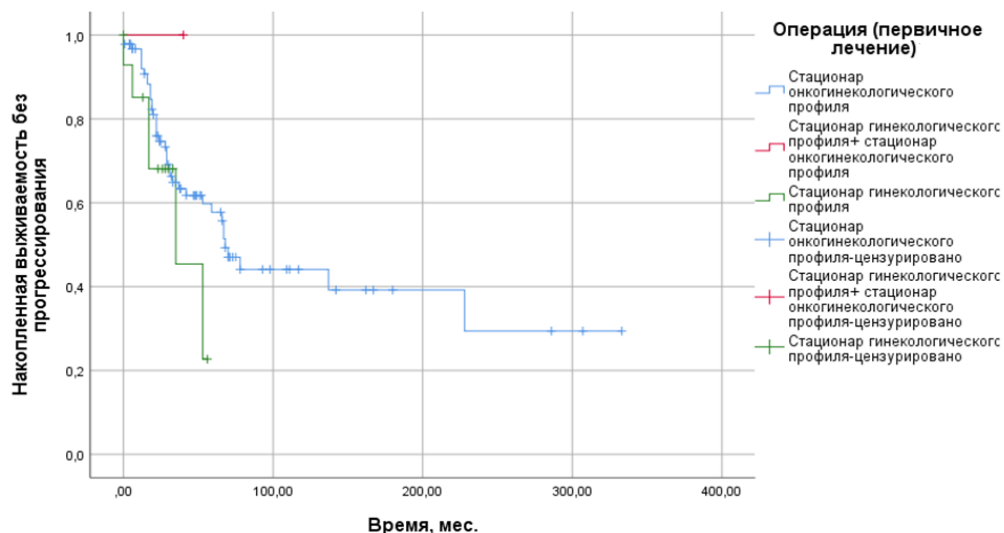


Рисунок 39 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от места проведения операции

При анализе сроков выполнения циторедуктивной операции преимущества наблюдались у больных с ПЦР – медиана ПЖ и 5-летняя ОВ выше на 156,0 мес. и 14,9 % соответственно, чем у пациенток, которым хирургическое вмешательство выполнено после неoadьювантной химиотерапии ($p = 0,038$) (Таблица 48, Рисунок 40).

Таблица 48 – Общая выживаемость больных ПВ-ПВ стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР (1)	95	81,7 $\pm$ 4,8	245,0 $\pm$ 0,1	0,038	С
ИЦР (2)	12	66,8 $\pm$ 16,2	89,0 $\pm$ 25,2		2,4 (1,0-6,1)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

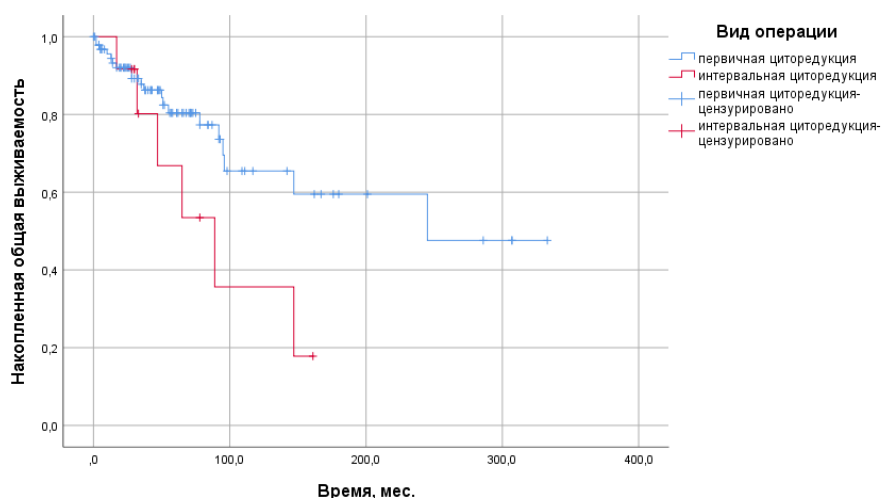


Рисунок 40 – Общая выживаемость больных раком яичников ПВ-ПВ стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

Аналогично медиана ВБП и 5-летняя ВБП выше в группе больных с ПЦР на 17,0 мес. и 14,5 % соответственно, по сравнению с больным, которым хирургическое вмешательство выполнено после неoadъювантной химиотерапии ($p = 0,050$; ОР = 2,0: 95 % ДИ 1,0-4,3) (Таблица 49, Рисунок 41).

Таблица 49 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПВ-ПВ стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР (1)	95	58,2 $\pm$ 6,0	70,0 $\pm$ 37,5	0,050	С
ИЦР (2)	12	43,7 $\pm$ 16,5	53,0 $\pm$ 35,2		2,0 (1,0-4,3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

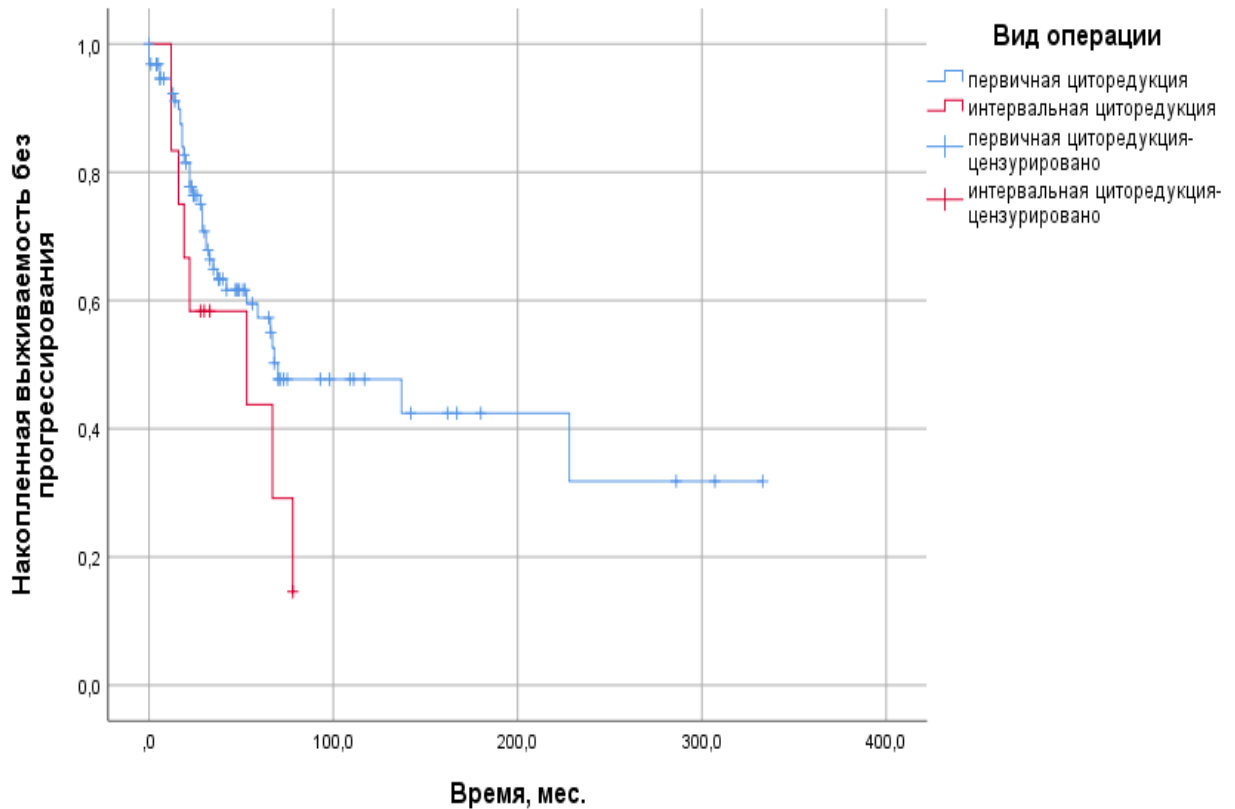


Рисунок 41 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПВ-ПВ стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

При анализе сроков и оптимальности хирургического лечения на ОВ наблюдалась выше медиана ПЖ и 5-летняя ОВ у больных, которым первичное хирургическое лечение выполнено в полном и оптимальном объеме, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $87,5 \pm 11,7 \%$, по сравнению с больными, которым первичное хирургическое лечение проведено после неoadъювантной химиотерапии, в полном и оптимальном объеме, медиана ПЖ – $84,0 \pm 14,7$ мес., 5-летняя ОВ – $60,0 \pm 17,9 \%$ ($p = 0,050$; ОР = 3,3: 95 % ДИ 1,1-33,0). Также получены статистически значимые различия в группах больных с ПЦР и после неoadъювантной химиотерапии в неоптимальном объеме: у больных с первичной неоптимальной циторедукцией медиана ПЖ составила $96,0 \pm 10,7$ мес., 5-летняя ОВ – $72,1 \pm 6,5 \%$, у больных с интервальной неоптимальной циторедукцией медиана ПЖ составила $65,0 \pm 19,2$ мес., 5-летняя ОВ – $62,5 \pm 21,3 \%$ ($p = 0,050$; ОР = 8,7: 95 % ДИ 1,3-57,6) (Таблица 50, Рисунок 42).

Таблица 50 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от сроков и оптимальности циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	71	87,5 $\pm$ 11,7	НД	0,012 (1;2) 0,050 (1;3)	С
ПЦР неоптимальная (2)	6	72,1 $\pm$ 6,5	96,0 $\pm$ 10,7	< 0,001 (1;4)	4,8 (1,3-18,1)
ИЦР полная и оптимальная (3)	4	60,0 $\pm$ 17,9	84,0 $\pm$ 14,7	0,772 (2;3) 0,050 (2;4)	3,3 (1,1-33,0)
ИЦР неоптимальная (4)	8	41,7 $\pm$ 22,2	65,0 $\pm$ 19,2	0,050 (3;4)	8,7 (1,3-57,6)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

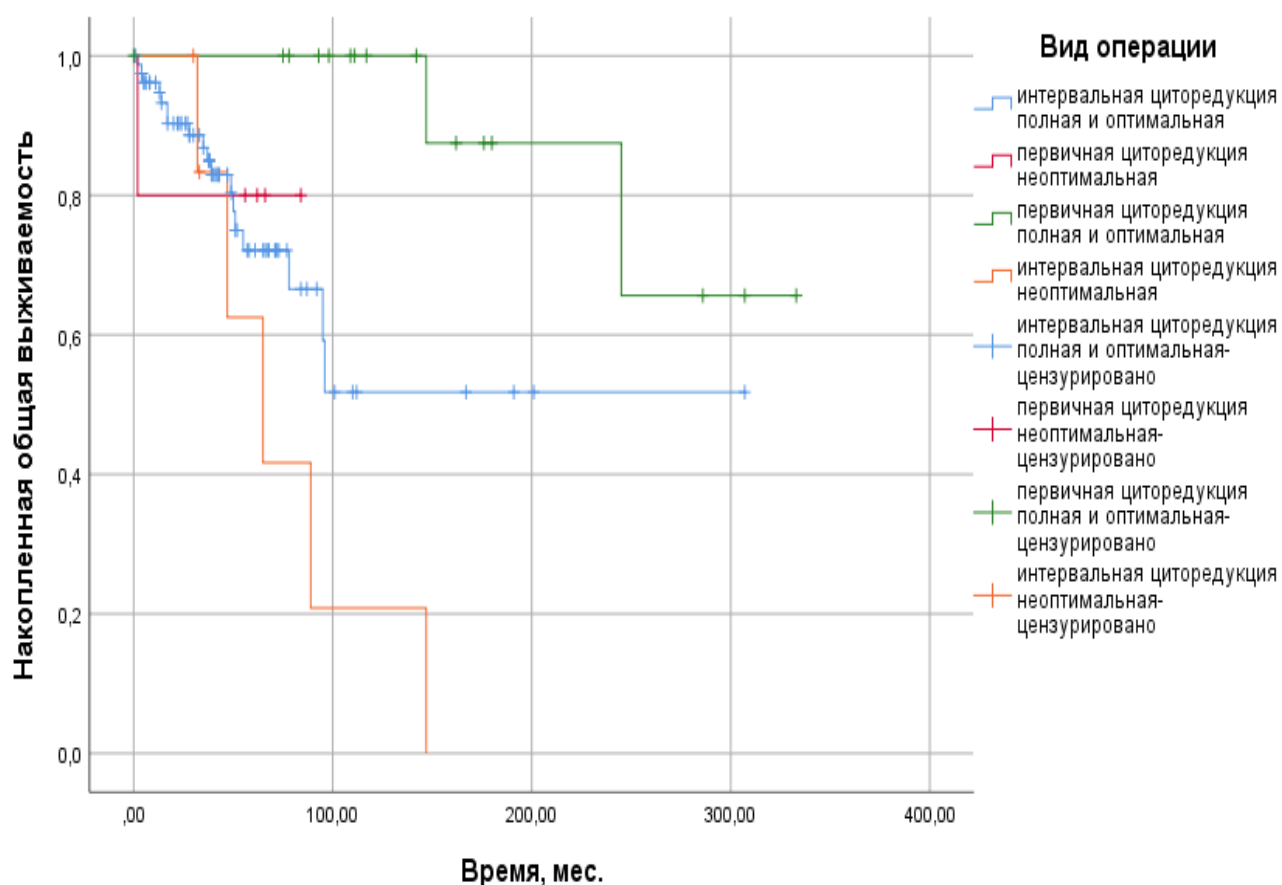


Рисунок 42 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от сроков и оптимальности циторедукции

Следует отметить, что наблюдается тенденция выше медианы ПЖ и 5-летней ОВ у больных, которым выполнена первичная циторедукция в неоптимальном объеме (медиана ПЖ – $96,0 \pm 10,7$ мес., 5-летняя ОВ – $72,1 \pm 6,5$ %) по сравнению с больными, оперированными в полном или оптимальном объеме после неoadъювантной химиотерапии (медиана ПЖ – $84,0 \pm 14,7$ мес., 5-летняя ОВ – $60,0 \pm 17,9$ %) ($p = 0,772$).

Медиана ВБП не достигнута у больных, которым первичная циторедукция выполнена в полном и оптимальном объеме, 5-летняя ВБП – $81,3 \pm 9,8$ %, по сравнению с больными, которым циторедуктивная операция выполнена после неoadъювантной химиотерапии в полном и оптимальном объеме – медиана ВБП составила $56,0 \pm 20,8$ мес. и 5-летняя ВБП – $40,0 \pm 21,9$ % ($p = 0,007$) (Таблица 51, Рисунок 43).

Нельзя не отметить, что исчезают различия в ВБП у больных, которым хирургическое лечение проведено после неoadъювантной химиотерапии в полном и оптимальном объеме или неоптимальном объеме, в отличие от ОВ – больные, которым ИЦР выполнена в полном и оптимальном объеме имеют достоверные преимущества, по сравнению с больными, которым циторедукция выполнена в неоптимальном объеме в те же сроки.

Таблица 51 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от сроков и оптимальности циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	71	$81,3 \pm 9,8$	НД	0,004(1;2) 0,007(1;3)	С
ПЦР неоптимальная (2)	6	$48,0 \pm 7,5$	$59,0 \pm 13,1$	< 0,001(1;4)	3,9 (1,4-10,5)
ИЦР полная и оптимальная (3)	4	$40,0 \pm 21,9$	$56,0 \pm 20,8$	0,557(2;3) 0,212(2;4)	3,1 (0,6-16,6)
ИЦР неоптимальная (4)	8	$28,6 \pm 22,3$	$53,0 \pm 26,5$	0,960(3;4)	8,9 (2,5-30,9)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

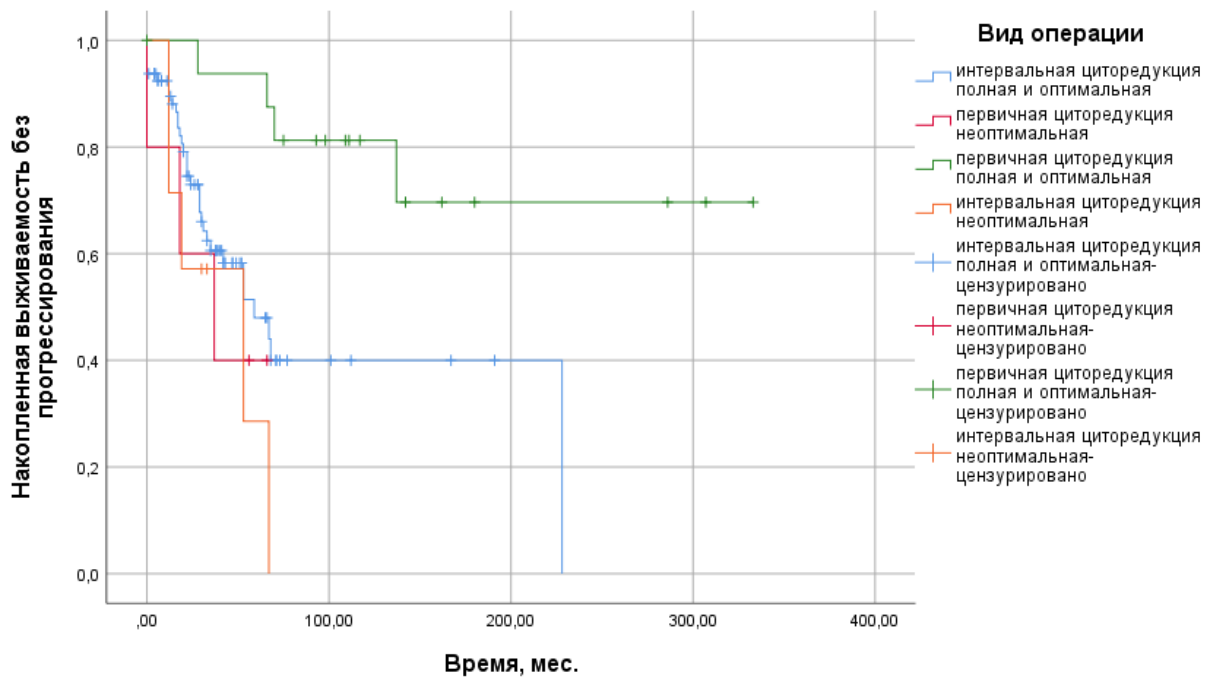


Рисунок 43 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от сроков и оптимальности циторедукции

Таким образом, при анализе сроков и оптимальности проведенного хирургического лечения у больных раком яичников IIА-IIIВ стадий достоверно выше ОВ и ВБП у больных, которым выполнена ПЦР в полном и оптимальном объеме, при этом у больных, которым ПЦР выполнена в неоптимальном объеме наблюдается тенденция выше ОВ и ВБП, по сравнению с больными, которым выполнена ИЦР в полном и оптимальном объеме.

Влияние хирургического стадирования на ОВ и ВБП оценивалось только при IIВ стадии. Хирургическое стадирование в полном объеме выполнено у 13 из 43 больных (30,2 %). Достоверные преимущества в отношении ОВ наблюдались у больных, которым выполнено хирургическое стадирование, медиана ПЖ не достигнута и 5-летняя ОВ – 100,0 %, по сравнению с больными, которым не выполнялось хирургическое стадирование, медиана ПЖ составила $89,0 \pm 16,48$ мес., 5-летняя ОВ – $66,7 \pm 10,4$ % ($p = 0,008$; ОР = 1,7: 95 % ДИ 1,2-14,2) (Таблица 52, Рисунок 44). Наблюдалась тенденция к увеличению ВБП у больных, которым проведено хирургическое стадирование (Таблица 53, Рисунок 45).

Таблица 52 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ стадией в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургические стадирование проведено (1)	13	100,0	НД	0,008 (1;2)	С
Хирургическое стадирование не проведено (2)	30	66,7 $\pm$ 10,4	89,0 $\pm$ 16,48		1,7 (1,2-14,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

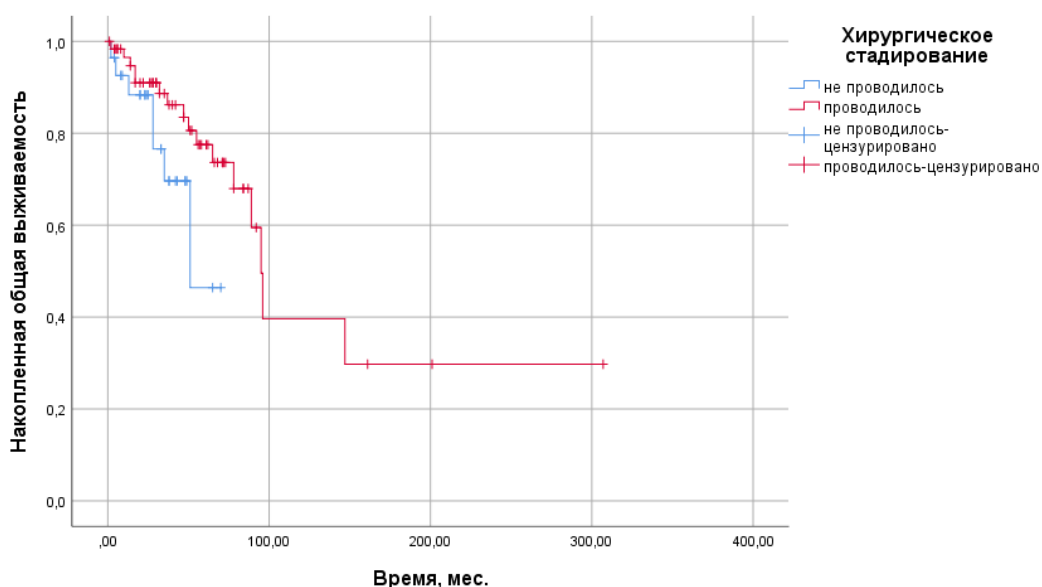


Рисунок 44 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ стадией в зависимости от проведения хирургического стадирования

Таблица 53 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургические стадирование проведено (1)	13	41,8 $\pm$ 5,4	42,0 $\pm$ 9,1	0,417 (1;2)	С
Хирургическое стадирование не проведено (2)	30	45,1 $\pm$ 4,9	35,0 $\pm$ 8,8		0,3 (0,1-1,5)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение

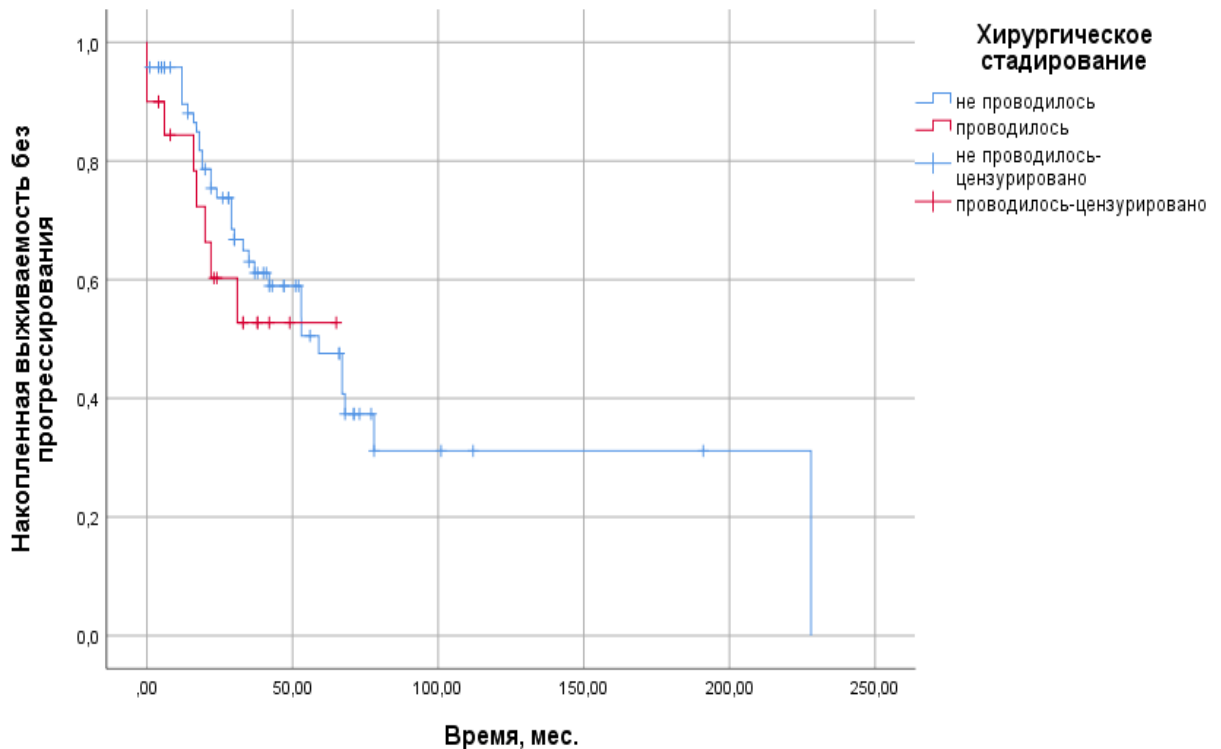


Рисунок 45 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ стадией в зависимости от проведения хирургического стадирования

Напомним, что в однофакторном анализе в группе больных раком яичников IA-IIA стадий с проведенным хирургическим стадированием были получены достоверные преимущества в ОВ и ВБП. Анализ влияния хирургического стадирования на ОВ и ВБП у больных раком яичников IIВ стадии выявил статистически значимые преимущества только для ОВ. Так же нами проанализирована группа больных только со IIA-IIВ стадиями, достоверные преимущества получены в отношении ОВ и ВБП у больных с проведенным хирургическим стадированием, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $93,8 \pm 6,1$ %, по сравнению с больными, которым хирургическое стадирование не выполнено ($p = 0,002$; OR = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,6) (Таблица 54, Рисунок 46). У больных с проведенным хирургическим стадированием медиана ВБП не достигнута и 5-летняя ВБП – $83,9 \pm 8,5$ %, по сравнению с больными, которым хирургическое стадирование не выполнено ($p = 0,001$; OR = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,5) (Таблица 55, Рисунок 47).

Таблица 54 – Общая выживаемость больных раком яичников ПА-ПВ стадией в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургическое стадирование проведено (1)	28	93,8 $\pm$ 6,1	НД	0,002	0,2 (0,1-0,6)
Хирургическое стадирование не проведено (2)	61	73,6 $\pm$ 7,2	95,0 $\pm$ 4,5		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Таблица 55 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПА-ПВ стадией в зависимости от проведения хирургического стадирования

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Хирургическое стадирование проведено (1)	28	83,9 $\pm$ 8,5	НД	< 0,001	0,1 (0,1-0,5)
Хирургическое стадирование не проведено (2)	61	41,2 $\pm$ 8,2	53,0 $\pm$ 10,9		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

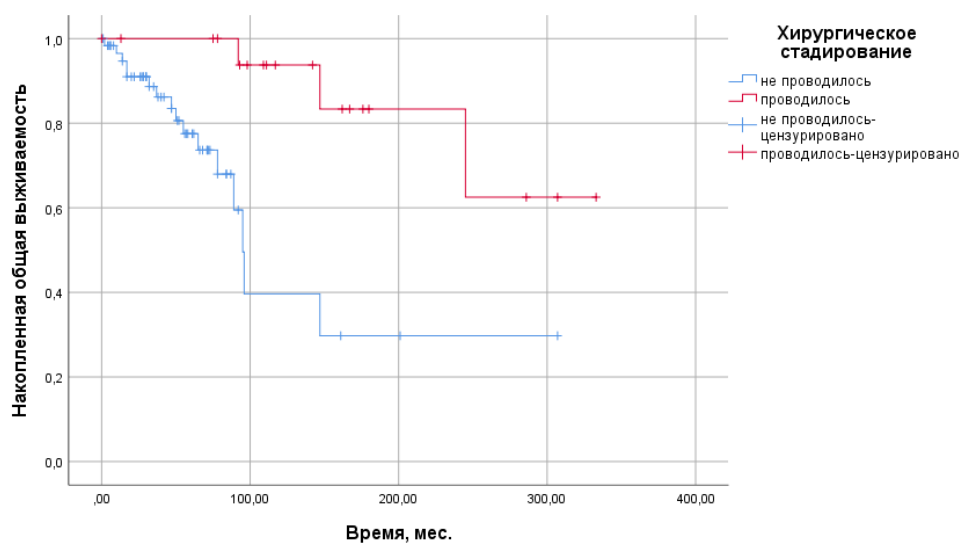


Рисунок 46 – Общая выживаемость больных раком яичников ПА-ПВ стадией в зависимости от проведения хирургического стадирования

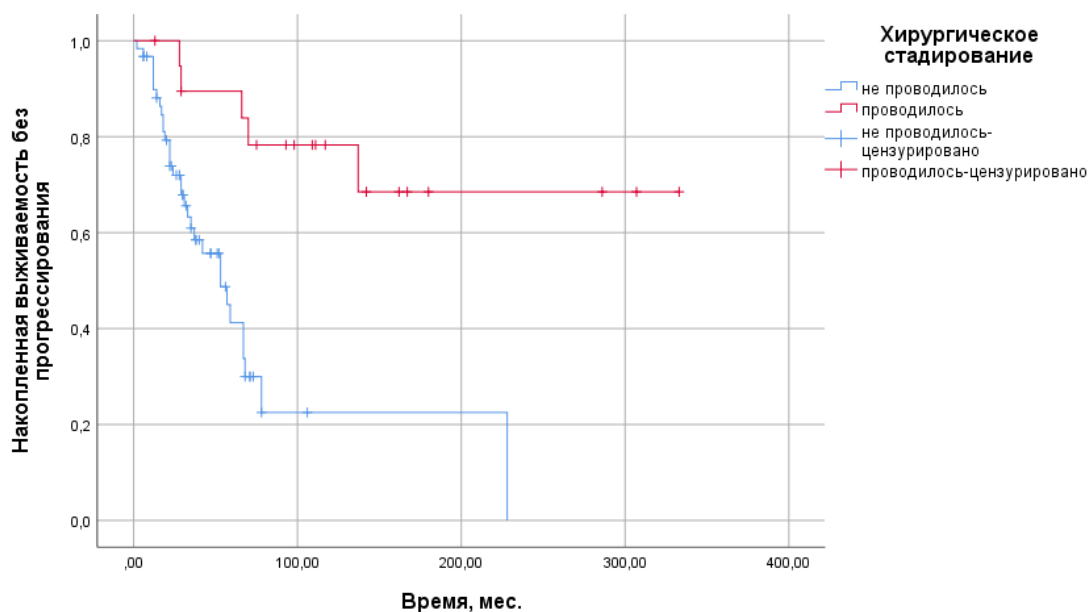


Рисунок 47 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПА-ПВ стадией в зависимости от проведения хирургического стадирования

Отдельно мы рассчитали и проанализировали ОВ и ВБП в зависимости от вариантов химиотерапии. Достоверно выше ОВ была в группе больных, которые получали химиотерапию в комбинации препаратов платины и таксанов (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $94,7 \pm 5,1$ %), по сравнению с больными, которые получали комбинацию препаратов платины и нетаксановые агенты (медиана ПЖ – $92,0 \pm 16,8$ мес., 5-летняя ОВ – $64,8 \pm 7,4$ %) ($p < 0,010$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,5) (Таблица 56, Рисунок 48).

Таблица 56 – Общая выживаемость больных раком яичников ПВ-ПВ стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Препараты платины+таксаны (1)	77	$94,7 \pm 5,1$	НД	< 0,010 (2;1)	0,2 (0,1-0,5)
Препараты платины+нетаксановые агенты (2)	32	$64,87 \pm 7,4$	$92,0 \pm 16,8$	< 0,010 (1;2)	С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. НД – не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

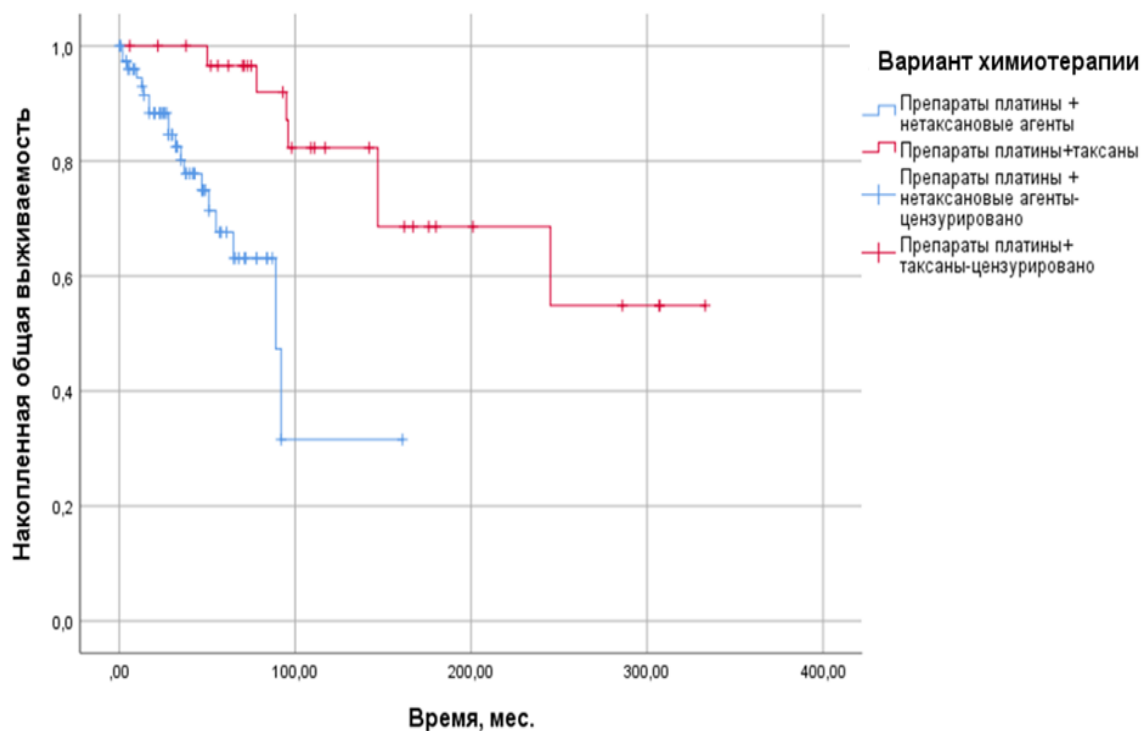


Рисунок 48 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Также статистически значимо отличалась ВБП и была выше у больных, которые получали химиотерапию в комбинации препаратов платины и таксанов на 186,0 мес., 5-летняя ВБП выше на 46,0 %, по сравнению с больными, которые получали химиотерапию в комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов ($p < 0,010$; OR = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,6) (Таблица 57, Рисунок 49).

Таблица 57 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Препараты платины+таксаны (1)	77	87,0 $\pm$ 7,0	228,0 $\pm$ 0,0	< 0,010 (2;1)	0,2 (0,1-0,6)
Препараты платины+нетаксановые агенты (2)	32	40,9 $\pm$ 7,9	42,0 $\pm$ 11,2	< 0,010 (1;2)	C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

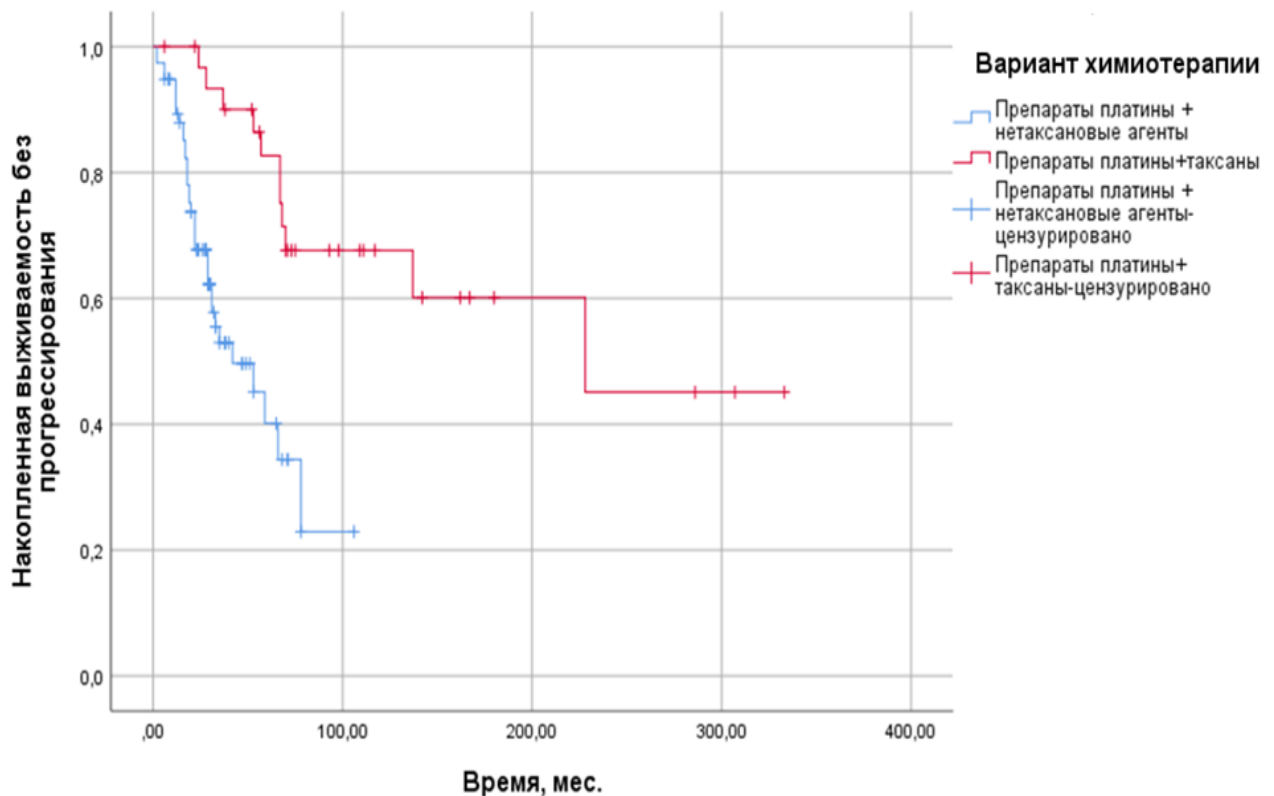


Рисунок 49 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от варианта химиотерапии

5.3 Влияние клиничко-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ)

В многофакторный анализ больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий включены те факторы, которые оказывали достоверное влияние на ОВ и ВБП в однофакторном анализе. При этом у данной группы больных на ОВ по результатам однофакторного анализа влияли такие факторы, как: гистологический тип опухоли, профиль отделения, где выполнено первичное хирургическое вмешательство, сроки и оптимальность хирургического вмешательства, выполнение хирургического стадирования при IIВ стадии, вариант химиотерапии. На ВБП по результатам однофакторного анализа достоверное влияние оказывали такие факторы, как: гистологический тип опухоли, сроки и оптимальность хирургического вмешательства, вариант химиотерапии. Таким образом, в многофакторный анализ включено шесть факторов, достоверно влияющих на ОВ и

четыре фактора, влияющих на ВБП по результатам однофакторного анализа.

На прогноз жизни значимо влияло место проведения первичного хирургического вмешательства. У больных, которым первичное хирургическое лечение в стационарах гинекологического профиля риск смерти увеличивался в 2,9 раза (95 % ДИ для ОР 1,1-8,4), по сравнению с больными, которым проведено хирургическое лечение в специализированных стационарах. У больных, которым химиотерапия проводилась в комбинации препаратов платины и таксанов, риск смерти снижался на 80,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,8) по сравнению с больными, которым химиотерапия проводилась в комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов (Таблица 58).

Таблица 58 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Место проведения операции		
Стационар онкогинекологического профиля	-	С
Стационар гинекологического профиля+ стационар онкогинекологического профиля	0,990	0,0 (0,0- —)
Стационар гинекологического профиля	0,050	2,9 (1,1-8,4)
Химиотерапия		
Препараты платины+ таксаны	0,001	0,2 (0,1-0,8)
Препараты платины+нетаксановые агенты	-	С

Примечание: * — жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

На прогноз прогрессирования значимо благоприятно влиял гистологический тип опухоли – у больных серозной карциномой low-grade и серозной карциномой без указания степени злокачественности риск прогрессирования снижался на 70,0 % и 50,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,8 и 0,2-0,9) соответственно, по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных, которым проводилась химиотерапия в комбинации препаратов платины и таксанов риск прогрессирования снижался на 70,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,6), по сравнению с больными, которым проводилась химиотерапия в комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов (Таблица 59).

Таблица 59 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	-	C
Серозная карцинома low-grade	0,02	0,3 (0,1-0,8)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности	0,05	0,5 (0,2-0,9)
Эндометриоидная карцинома	0,98	0,0 (0,0- —)
Химиотерапия		
Препараты платины+ таксаны	0,01	0,3 (0,1-0,6)
Препараты платины+нетаксановые агенты	-	C

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

5.4 Заключение

Таким образом, подводя итоги по главе, посвященной лечению рака яичников IIВ-IIIВ стадий, следует отметить, что в однофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние на ОВ оказывали такие факторы, как: гистологический тип – серозная карцинома high-grade, хирургическое вмешательство, выполненное в стационарах гинекологического профиля, ИЦР и любая циторедукция в неоптимальном объеме, отсутствие хирургического стадирования при IIВ стадии, применение химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов.

Снижение ВБП статистически достоверно наблюдалось при наличии таких факторов, как: гистологический тип опухоли – серозная карцинома high-grade, ПЦР операция в неоптимальном объеме или ИЦР вне зависимости от объема, проведение химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов. Не наблюдалось статистически значимого влияния на ВБП факторов, как: хирургического вмешательства, выполненного в стационарах гинекологического профиля, проведение оптимального хирургического стадирования при IIВ стадии.

Достоверно выше ОВ и ВБП была у больных с ПЦР в полном и оптимальном объеме по сравнению с больными, которым выполнена ИЦР в полном или оптимальном объеме. Также отметим, что у больных с ПЦР в неоптимальном объеме отмечается тенденция к более лучшей ОВ и ВБП, по сравнению с больными, которым выполнена ИЦР в полном или оптимальном объеме.

Не отмечено статистически значимого влияния наличия мутаций в генах BRCA1/2 на ОВ и ВБП у больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий.

При проведении многофакторного анализа такие факторы, как: специализированный профиль отделения, где выполнено первичное хирургическое лечение, химиотерапия в комбинации препаратов платины+таксаны достоверно снижали риски смерти больных. Такие факторы как: гистологический тип опухоли – серозная карцинома low-grade и серозная карцинома без указания степени злокачественности, химиотерапия в комбинации препаратов платины+таксаны достоверно снижали риски прогрессирования заболевания.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III-IVB СТАДИЙ

6.1 Клиническая характеристика больных

Самой многочисленной была группа больных раком яичников III-IVB стадий, в которую вошло 467 из 910 больных I-IV стадий (51,3 %). В Таблице 60 приведена клиническая характеристика больных данной группы.

Таблица 60 – Клиническая характеристика больных раком яичников III-IVB стадий

Признак	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
Медиана возраста 56,0 [47,0;63,0] года		
Стадия		
III	343	73,4
IV	124	26,6
Гистологический тип		
- серозная карцинома high-grade	345	73,9
- серозная карцинома low-grade	60	12,8
- серозная карцинома без указания степени злокачественности	47	10,1
- эндометриоидная карцинома	7	1,5
- муцинозная карцинома	5	1,1
- светлоклеточная карцинома	2	0,4
- злокачественная опухоль Бреннера	1	0,2
Профиль клиники		
Стационар онкогинекологического профиля	467	100,0
Стационар гинекологического профиля	0	0
Стационар гинекологического профиля+ стационар онкогинекологического профиля	0	0
Статус мутаций в генах BRCA1/2		
Обследованы	234	50,1
Не обследованы	233	49,9
Из обследованных:	234	100,0
-Мутации в гене BRCA1	62	26,5
-Мутации в гене BRCA2	9	3,8
-Мутаций в генах BRCA1/2 нет	163	69,7

Продолжение таблицы 60

Признак	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
Отдаленное метастазирование (n=124)		
Опухолевые клетки при цитологическом исследовании плеврального выпота	31	25,0
Метастазы в печени	27	21,8
Метастазы в легких	2	1,6
Метастазы в селезенке	3	2,4
Лимфатические узлы за пределами брюшной полости	18	14,5
Метастазирование/прорастание в мягкие ткани	24	19,4
Метастазы в головном мозге	1	0,8
Метастазы в костях	3	2,4
Нет данных	15	12,1
Асцит		
- да	329	70,4
- нет	130	27,8
- нет данных	4	0,9
Сроки циторедукции		
- первичная	319	68,3
- интервальная	148	31,7
Оптимальность циторедукции		
- полная	136	29,1
- оптимальная	15	3,2
- неоптимальная	279	59,8
- нет данных	37	7,9
Остаточная опухоль		
- макроскопическая	294	63,0
- нет данных	37	7,9
Первичная циторедуктивная операция:	316	67,7
- полная	117	37,0
- оптимальная	14	4,4
- неоптимальная	157	49,7
- нет данных	28	8,9
Интервальная циторедуктивная операция:	151	32,3
- полная	19	12,6
- оптимальная	1	0,7
- неоптимальная	122	80,8
- нет данных	9	5,9
Химиотерапия		
Препараты платины+таксаны	337	72,1
Препараты платина+нетаксановые агенты	58	12,4
Препараты платины+таксаны+бевацизумаб	66	14,2

Продолжение таблицы 60

Признак	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
Препараты платины+таксаны+олапариб	6	1,3
Динамика онкомаркера		
До лечения СА-125, медиана Ед/мл	458,5 (5,3-22815,0)	
После лечения СА-125, медиана Ед/мл	14,6 (0,4-956,0)	

Медиана возраста больных составила 56,0 года. Большинство пациенток имели III стадия заболевания – 343 из 467 больных (73,4 %), IV стадия была у 124 из 467 больных (26,6 %). У большинства больных встречалась серозная карцинома high-grade (345 из 467 больных; 73,9 %), у 60 из 467 больных (12,8 %) была серозная карцинома low-grade, у 47 из 467 больных (10,1 %) – серозная карцинома без указания степени злокачественности.

Всем пациенткам хирургическое лечение было выполнено в специализированных стационарах онкогинекологического профиля. Обследование на наличие мутаций в генах BRCA1/2 проведено 234 из 467 больных (50,1 %), из них у 30,3 % обнаружены мутации в генах BRCA1/2. Зачастую IV стадия заболевания была обусловлена верифицированным метастатическим плевритом – 6,6 % (31 из 467 больных), метастатическим поражением печени – 5,8 % (27 из 467 больных), метастазирование/прорастание в мягкие ткани и поражение лимфатических узлов за пределами брюшной полости – 5,1 % (24 из 467 больных) и 3,9 % (18 из 467 больных) соответственно. У 329 из 467 больных (70,4 %) рак яичников III-IVB стадий сопровождался асцитом. Стоит отметить, что у 316 из 467 больных (67,7 %) лечение начиналось с ПЦР, но у 157 из 316 больных (49,7 %) в неоптимальном объеме, у 131 из 316 больных (41,5 %) первичная циторедукция выполнена в полном и оптимальном объеме. Отмечается высокий процент отсутствия данных в протоколах хирургического вмешательства о характере циторедуктивной операции и наличии или отсутствии остаточной макроскопической опухоли – у 36 из 454 больных (13,1 %). На долю интервальных циторедукций пришлось 32,3 % (151 из 467 больных), из них 80,8 % в неоптимальном объеме (122 из 151 больных). Большинство пациенток получили химиотерапию в

комбинации препаратов платины + таксанов – 335 из 467 больных (71,7 %). Косвенным признаком эффективности проведенного лечения является снижение онкомаркера СА-125, у данной группы больных медиана онкомаркера СА-125 до начала лечения составила 458,5 Ед/мл, после проведенного комплексного первичного лечения составила 14,6 Ед/мл.

6.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ)

Проанализирована ОВ и ВБП в группе больных раком яичников IIIС-IVB стадий в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2, сроков и оптимальности хирургического вмешательства, схемы химиотерапии, вариантов поддерживающей терапии.

В данной группе за период диспансерного наблюдения у 323 из 467 пациенток (69,2 %) выявлено прогрессирование заболевания: при IIIС стадии у 234 из 343 больных (68,2 %), при IVA стадии у 23 из 47 больных (48,9 %), при IVB стадии у 66 из 77 больных (85,7 %). Всего умерли 237 из 467 пациенток (49,9 %), из них при IIIС стадии – 174 из 343 больных (50,7 %), при IVA стадии – 17 из 47 больных (36,2 %), при IVB стадии – 46 из 77 больных (59,7 %). Медиана ПЖ составила $51,0 \pm 3,9$ мес., 5-летняя ОВ – $44,9 \pm 2,9$ %. Медиана ВБП составила $18,0 \pm 1,2$ мес., 5-летняя ВБП – $23,1 \pm 2,4$ %.

При анализе влияния гистологического типа опухоли на ОВ, отмечена практически одинаковая медиана ПЖ и 5-летняя ОВ у больных серозной карциномой яичников high-grade (медиана ПЖ – $50,0 \pm 3,5$ мес., 5-летняя ОВ – $41,9 \pm 3,6$ %) и у больных серозной карциномой яичников low-grade (медиана ПЖ – $41,0 \pm 13,1$ мес., 5-летняя ОВ – $42,0 \pm 7,7$ %), статистических различий не получено. К сожалению, у достаточно большой группы 47 из 467 больных (10,1 %) не указана степень злокачественности серозной карциномы, при этом в данной группе самая высокая медиана ПЖ и 5-летней ОВ – $72,0 \pm 20,7$ мес., $51,3 \pm 7,8$ %, достоверно различающиеся с медианой ПЖ – $4,0 \pm 5,5$ мес. и 5-летней ОВ –

20,3 ± 17,2 % больных муцинозной карциномой яичников ($p = 0,001$; OR = 0,8: 95 % ДИ 0,5-1,2) (Таблица 61, Рисунок 50).

Таблица 61 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	345	41,9 ± 3,6	50,0 ± 3,5	< 0,001 (1;5)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	60	42,0 ± 7,7	41,0 ± 13,1	0,001 (2;5)	0,9 (0,6-1,4)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	47	51,3 ± 7,8	72,0 ± 20,7	0,001 (3;5)	0,8 (0,5-1,2)
Эндометриоидная карцинома (4)	7	50,0 ± 2,5	22,0 (–)	> 0,05 со всеми	1,1 (0,3-4,5)
Муцинозная карцинома (5)	5	20,3 ± 17,2	4,0 ± 5,5	< 0,001 (5;1), 0,001 (5;2) 0,001 (5;3)	7,7 (2,8-21,0)
Светлоклеточная карцинома (6)	2	50,0	23,0 (–)	> 0,05 со всеми	2,3 (0,3-16,4)
Злокачественная опухоль Бреннера (7)	1	100,0	65,0 (–)	> 0,05 со всеми	0,0 (0,0- ,9*10 ¹⁰²)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. (–) – невозможно вычислить стандартную ошибку вследствие малого числа нецензурированных наблюдений, жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

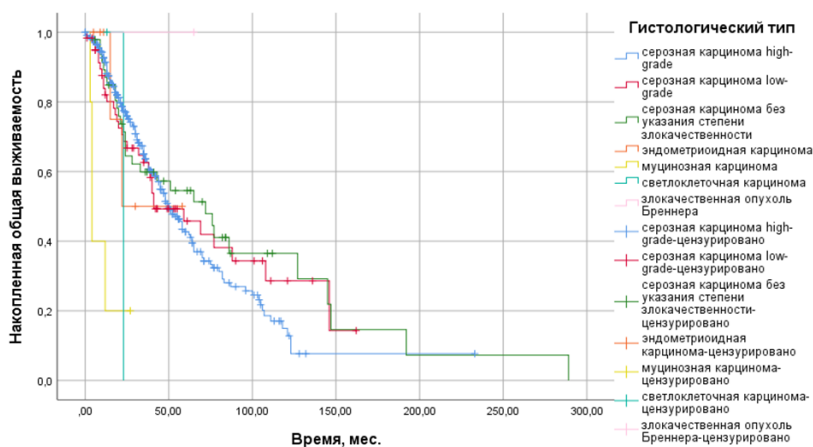


Рисунок 50 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

При анализе ВБП, отмечено, что при серозной карциноме яичников high-grade статистически значимо ниже медиана ВБП – $18,0 \pm 1,0$ мес., 5-летняя ВБП – $16,8 \pm 2,8$ %, чем при серозной карциноме low-grade, медиана ВБП составила $19,0 \pm 3,9$ мес., 5-летняя ВБП – $33,0 \pm 6,9$ % ($p = 0,040$; OR = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9) и при серозной карциноме без указания степени злокачественности, медиана ВБП составила – $28,0 \pm 4,5$ мес. 5-летняя ВБП – $37,0 \pm 7,4$ % ($p = 0,009$; OR = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9). При наличии эндометриоидной карциномы у больных раком яичников отмечалась максимальная медиана ВБП – $44,0 \pm 27,3$ мес. и 5-летняя ВБП – $34,3 \pm 2,6$ %, не получено статистической значимости, вероятнее всего, из-за малого количества больных в данной группе ($n = 7$) (Таблица 62, Рисунок 51).

Таблица 62 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	345	$16,8 \pm 2,8$	$18,0 \pm 1,0$	0,040 (1;2) 0,009 (1;3) 0,036 (1;5)	C
Серозная карцинома low-grade (2)	60	$33,0 \pm 6,9$	$19,0 \pm 3,9$	0,040 (2;1) 0,042 (2;5)	0,7 (0,5-0,9)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	47	$37,0 \pm 7,4$	$28,0 \pm 4,5$	0,009 (3;1) 0,012 (3;5)	0,7 (0,5-0,9)
Эндометриоидная карцинома (4)	7	$34,3 \pm 2,6$	$44,0 \pm 27,3$	> 0,05 со всеми	0,7 (0,2-2,3)
Муцинозная карцинома (5)	5	$20,0 \pm 17,9$	0,0 (–)	0,036 (5;1) 0,042 (5;2) 0,012 (5;3)	2,6 (0,9-7,0)
Светлоклеточная карцинома (6)	2	$50,0 \pm 35,4$	5,0 (–)	> 0,05 со всеми	1,7 (0,2-11,9)
Злокачественная опухоль Бреннера (7)	1	100,0	65,0 (–)	0,040 (1;2) 0,009 (1;3) 0,036 (1;5)	0,0 (0,0-4,5* 10^{100})

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. (–) – невозможно вычислить стандартную ошибку вследствие малого числа нецензурированных наблюдений; жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

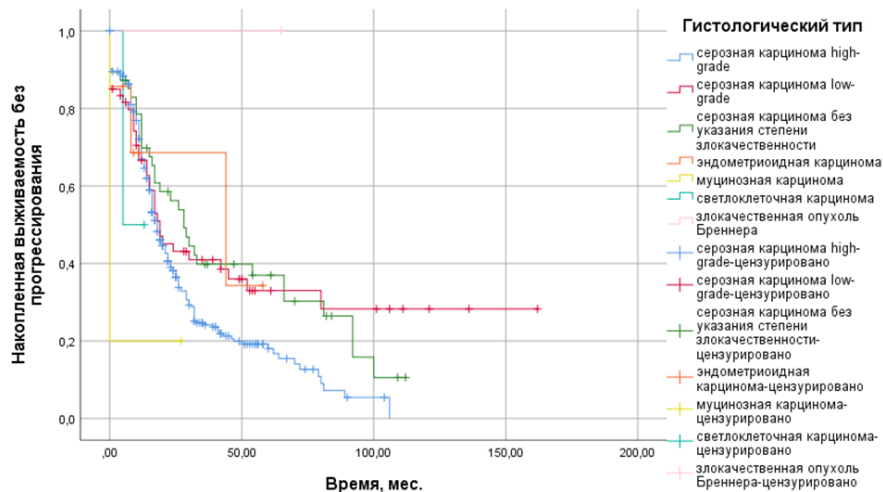


Рисунок 51 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III–IVB стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Из всех больных раком яичников III–IVB стадий, включенных в исследование, у 234 из 467 больных (50,1 %) проведено обследование на наличие мутаций в генах BRCA1/2. У 62 из 234 больных (26,5 %) выявлены мутации в гене BRCA1 и у 9 из 234 больных (3,8 %) выявлены мутации в гене BRCA2. При анализе ОБ отмечено, что пациентки с наличием мутаций в генах BRCA1 имеют более благоприятный прогноз – у больных с мутацией в гене BRCA1, медиана ПЖ составила $70,0 \pm 10,6$ мес., 5-летняя ОБ – $64,6 \pm 8,6$ %, по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 нет, медиана ПЖ составила $45,0 \pm 5,2$ мес., 5-летняя ОБ – $35,7 \pm 5,6$ % ($p = 0,003$; ОР = 1,7: 95 % ДИ 1,2–3,2). У больных с мутацией в гене BRCA2 наблюдалась тенденция в отношении лучшей ОБ, медиана ПЖ – $65,0 \pm 8,4$ мес., 5-летняя ОБ – $75,0 \pm 21,7$ %, по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено (Таблица 63, Рисунок 52).

Таблица 63 – Общая выживаемость больных раком яичников III–IVB стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутации BRCA1 (1)	62	$64,6 \pm 8,6$	$70,0 \pm 10,6$	0,003 (1;3)	C
Мутации BRCA2 (2)	9	$75,0 \pm 21,7$	$65,0 \pm 8,4$	> 0,05 со всеми	1,0 (0,3–3,2)
Мутаций нет (3)	163	$35,7 \pm 5,6$	$45,0 \pm 5,2$	0,003 (3;1)	1,7 (1,2–3,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение, жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

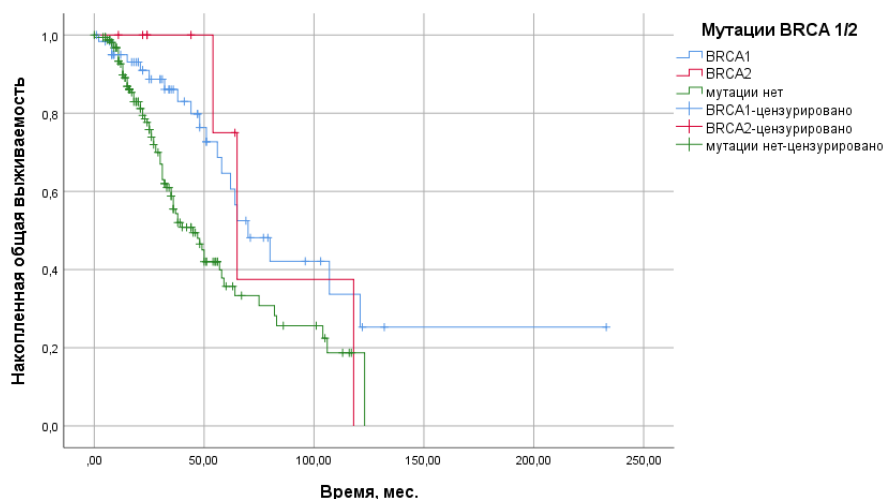


Рисунок 52 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Различия в ВБП в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2 не достигли статистической значимости, но отмечалась тенденция выше ВБП у больных с мутацией в генах BRCA1/2 (Таблица 64, Рисунок 53).

Таблица 64 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутации BRCA1 (1)	62	17,9 $\pm$ 6,1	22,0 $\pm$ 3,1	> 0,05 со всеми	C
Мутации BRCA2 (2)	9	0,0	27,0 $\pm$ 7,3	> 0,05 со всеми	0,7 (0,3-1,8)
Мутаций нет (3)	163	11,8 $\pm$ 4,5	17,0 $\pm$ 1,0	> 0,05 со всеми	1,1 (0,8-1,6)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп

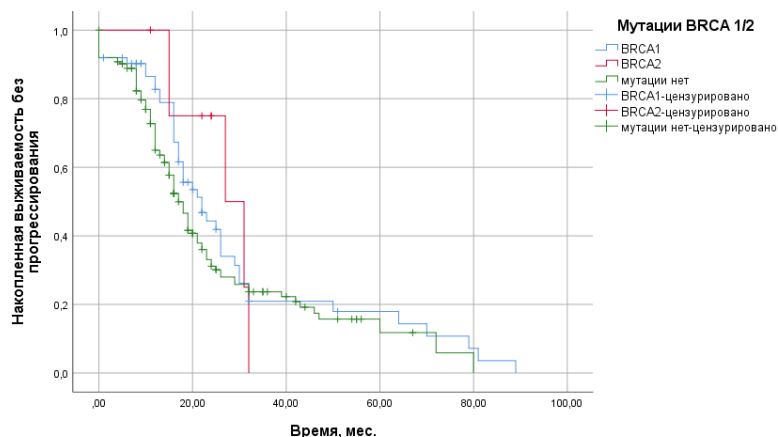


Рисунок 53 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

В группе больных с ПЦР отмечались преимущества в отношении ОВ, медиана ПЖ составила $70,0 \pm 8,0$ мес., 5-летняя ОВ – $54,5 \pm 3,6$ %, по сравнению с больными, которым выполнена ИЦР, медиана ПЖ составила $39,0 \pm 4,0$ мес., 5-летняя ОВ – $29,6 \pm 4,4$ % ($p < 0,001$; ОР = 1,8: 95 % ДИ 1,4-2,3) (Таблица 65, Рисунок 54).

Таблица 65 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР (1)	316	$54,5 \pm 3,6$	$70,0 \pm 8,0$	$< 0,001(1;2)$	C
ИЦР (2)	151	$29,6 \pm 4,4$	$39,0 \pm 4,0$	$< 0,001(2;1)$	1,8 (1,4-2,3)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

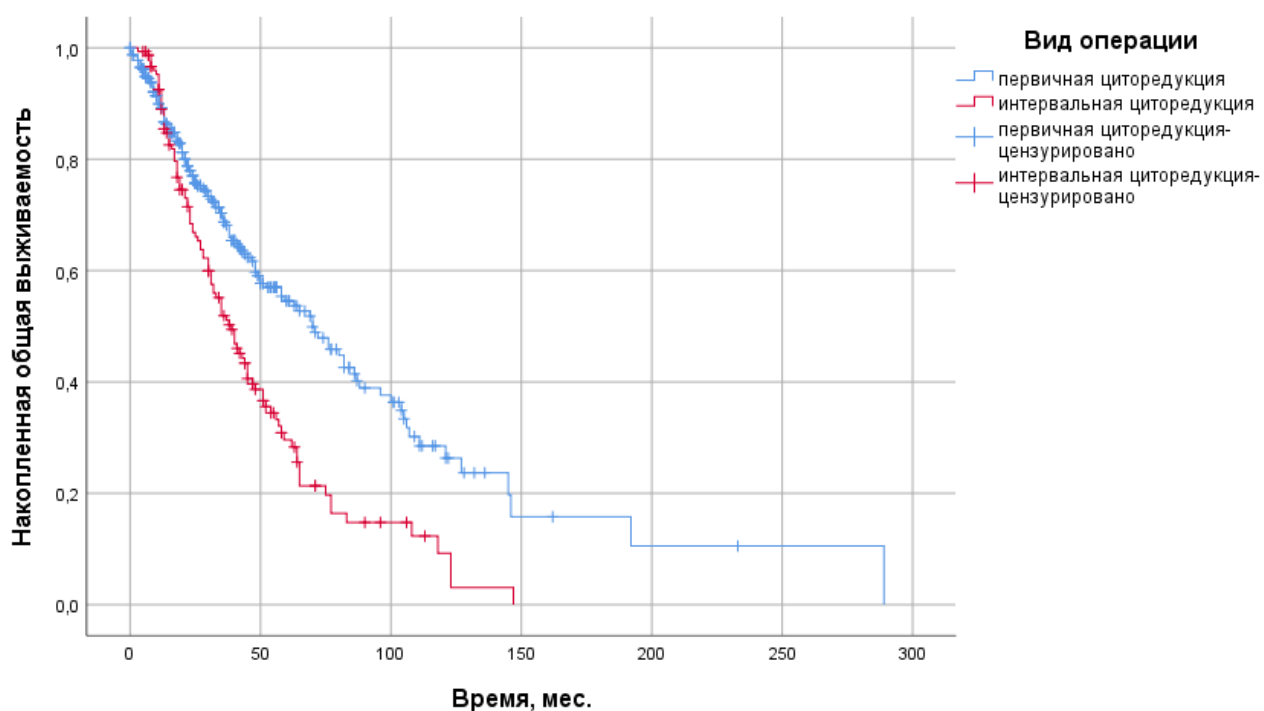


Рисунок 54 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

Кроме того, с высокой статистической значимостью различалась ВБП у больных, которым была выполнена ПЦР, медиана ВБП составила $22,0 \pm 2,1$ мес., 5-летняя ВБП – $28,2 \pm 3,2$ %, по сравнению с больными, которым выполнена ИЦР,

медиана ВБП составила $15,0 \pm 0,7$ мес., 5-летняя ВБП – $13,8 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$; OR = 1,6: 95 % ДИ 1,3-2,0) (Таблица 66, Рисунок 55).

Таблица 66 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПС-IVB стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР (1)	316	$28,2 \pm 3,2$	$22,0 \pm 2,1$	< 0,001(1;2)	C
ИЦР (2)	151	$13,8 \pm 3,1$	$15,0 \pm 0,7$	< 0,001(2;1)	1,6 (1,3-2,0)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение, жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

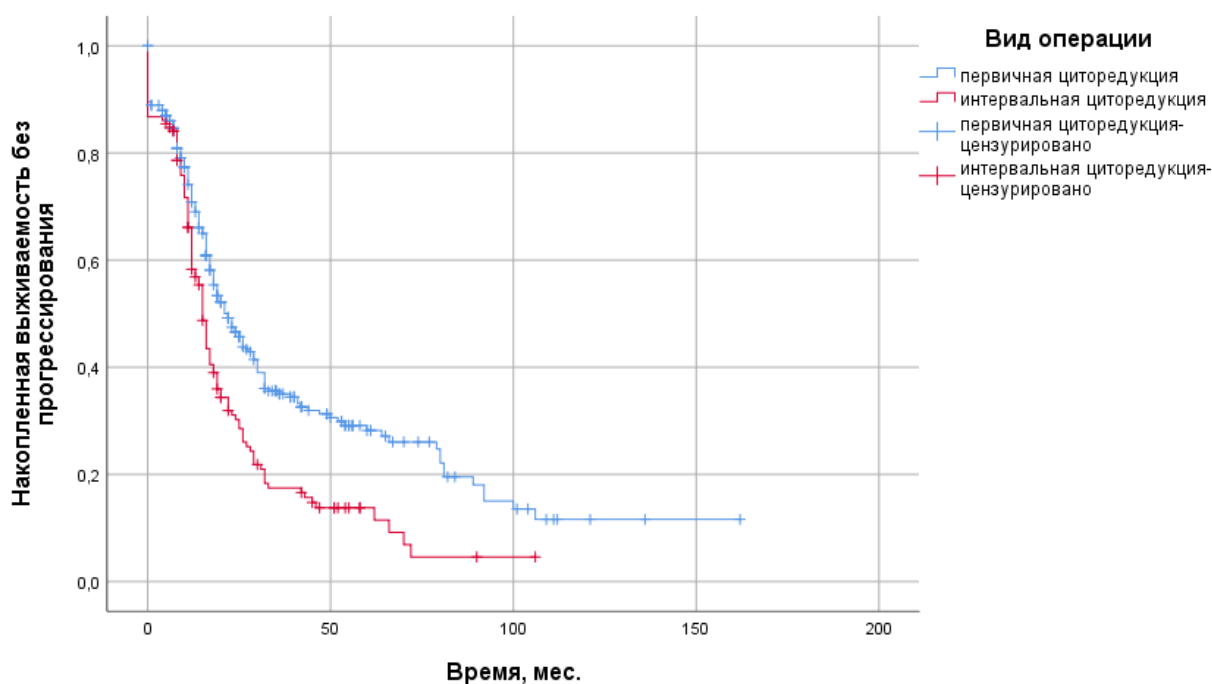


Рисунок 55 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПС-IVB стадий в зависимости от срока циторедуктивной операции

Больные серозным раком яичников low-grade имеют более благоприятный прогноз при низкой чувствительности к химиотерапии, что отличается от течения серозного рака яичников high-grade. Нами проанализирована ОВ и ВБП у больных серозной карциномой яичников high-grade и low-grade в зависимости от сроков выполнения циторедуктивной операции. Отмечено, что при выполнении ИЦР у

больных серозной карциномой low-grade ОВ и ВБП достоверно ниже, чем при выполнении ПЦР: медиана ПЖ при ПЦР составляет $69,0 \pm 30,2$ мес., 5-летняя ОВ – $47,8 \pm 9,0$ %, при ИЦР – $40,0 \pm 1,1$ мес. и $27,5 \pm 13,5$ % соответственно ($p = 0,008$; $OR = 1,5$; 95 % ДИ 1,54 (1,1-3,3); медиана ВБП при ПЦР составляет $20,0 \pm 1,4$ мес., 5-летняя ВБП – $40,5 \pm 8,0$ %, при ИЦР – $15,0 \pm 1,0$ мес. и $9,4 \pm 8,9$ % соответственно ($p = 0,040$; $OR = 1,5$; 95 % ДИ 1,5 (1,1-3,3) (Таблица 67, Рисунки 56-57).

Таблица 67 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий при серозной карциноме high-grade и low-grade в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade					
ПЦР	226	49,6 ± 4,8	63,0 ± 9,1	0,001	C
ИЦР	119	29,3 ± 5,1	38,0 ± 4,4		1,7 (1,3-2,3)
Серозная карцинома low-grade					
ПЦР	48	47,8 ± 9,0	69,0 ± 30,2	0,008	C
ИЦР	12	27,5 ± 13,5	40,0 ± 1,1		1,5 (1,1-3,3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски, ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

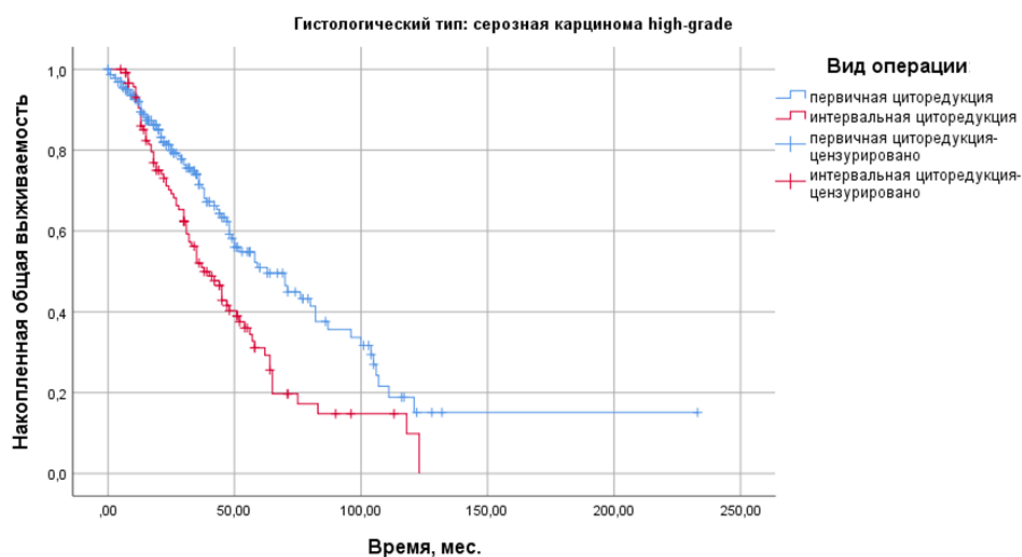


Рисунок 56 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий при серозной карциноме high-grade в зависимости от срока циторедуктивной операции

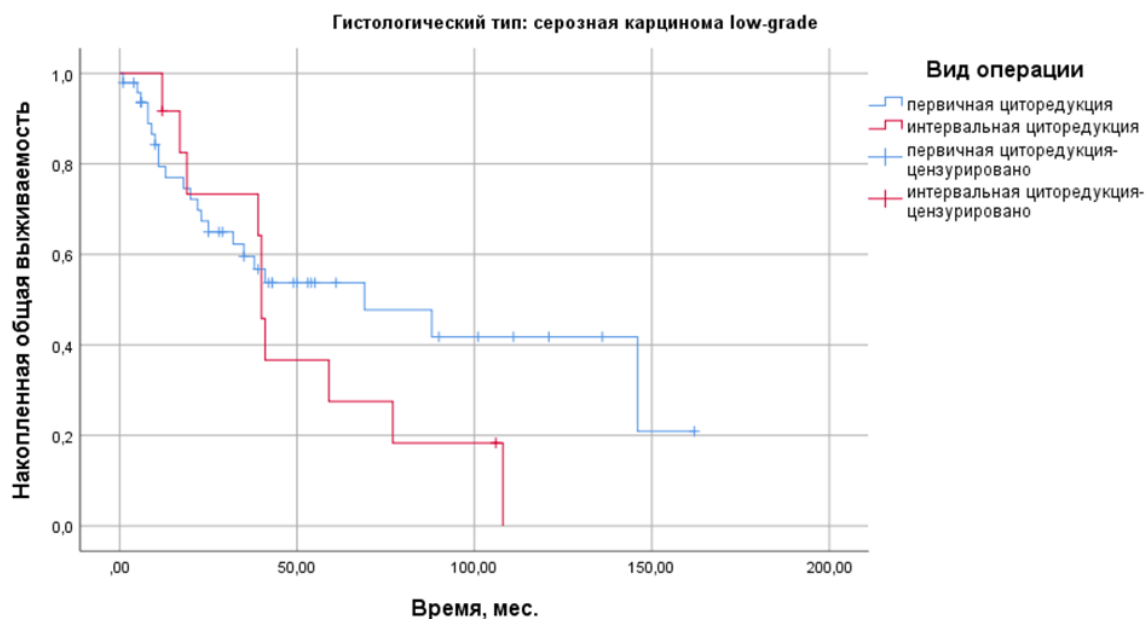


Рисунок 57 – Общая выживаемость больных раком яичников IIIС-IVВ стадий при серозной карциноме high-grade в зависимости от срока циторедуктивной операции

Обращает на себя внимание, что у больных серозной карциномой яичников low-grade при ПЦР медиана ВВП выше на 5,0 мес., по сравнению с больными, которым выполнена интервальная циторедукция, при этом 5-летняя ВВП выше на 31,1 % соответственно (Таблица 68, Рисунки 58-59).

Таблица 68 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIIС-IVВ стадий при серозной карциноме high-grade и low-grade в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома high-grade					
ПЦР	226	20,0 ± 3,8	20,0 ± 1,4	0,010	C
ИЦР	119	14,4 ± 3,6	15,0 ± 0,9		1,7 (1,3-2,3)
Серозная карцинома low-grade					
ПЦР	48	40,5 ± 8,0	20,0 ± 1,4	0,040	C
ИЦР	12	9,4 ± 8,9	15,0 ± 1,0		1,5 (1,1-3,3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски, ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

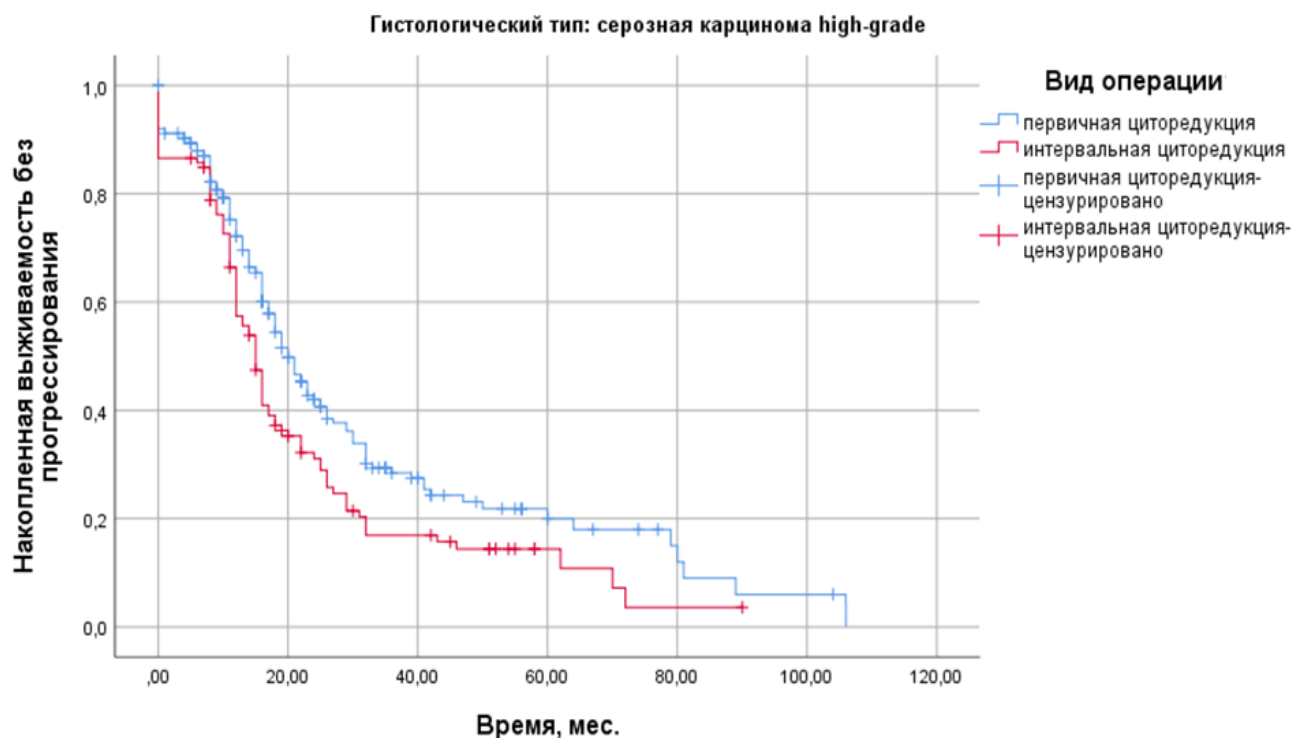


Рисунок 58 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий при серозной карциноме high-grade в зависимости от срока циторедуктивной операции

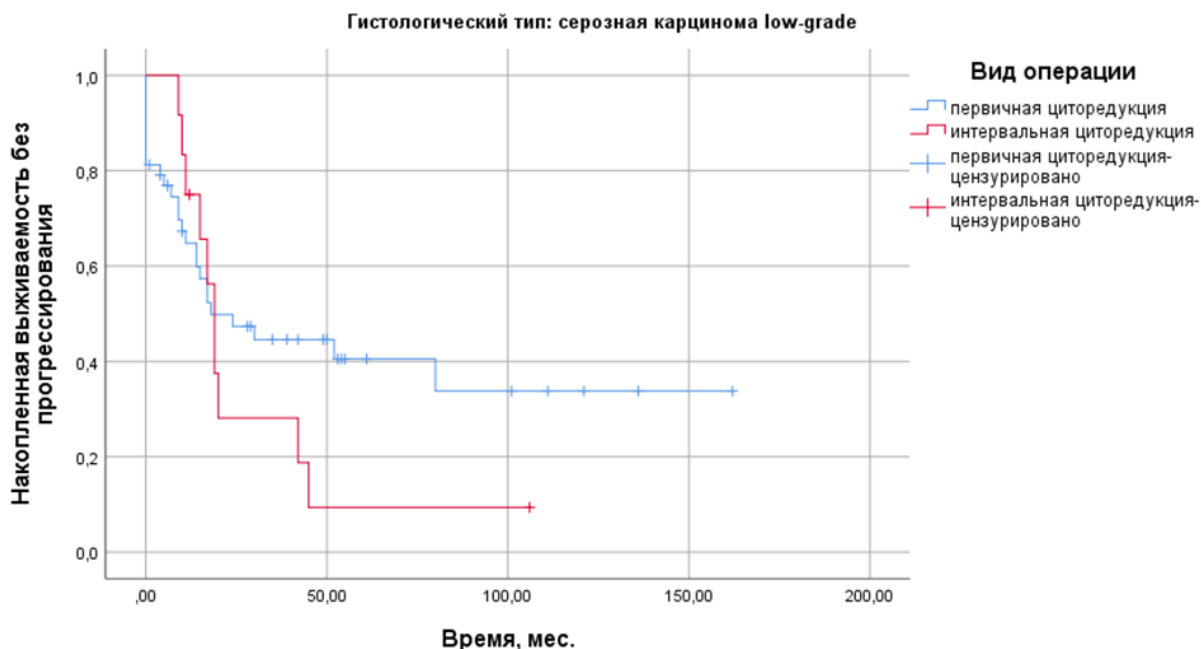


Рисунок 59 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий при серозной карциноме high-grade в зависимости от срока циторедуктивной операции

Дальнейшему анализу подверглись больные раком яичников ПС-IVB стадий, которые имели данные в протоколах операции о наличии остаточной опухоли – 430 из 467 больных (92,1 %), не было данных у 37 больных (7,9 %). Первичные циторедукции выполнены 288 из 430 больных (67,0 %), интервальные – 142 из 430 больных (33,0 %). У больных раком яичников ПС-IVB стадии, которым на первом этапе выполнена циторедуктивная операция в полном и оптимальном объеме (т.е. без макроскопически определяемой остаточной опухоли или с остаточной опухолью до 1 см) отмечены преимущества в отношении ОВ, медиана ПЖ выше на 38,0 мес., 5-летняя ОВ на 30,0 % по сравнению с больными, которым выполнена первичная циторедуктивная операция в неоптимальном объеме ($p < 0,001$; ОР=2,5: 95 % ДИ 1,7-3,8). В группе интервальных циторедуктивных операций так же наблюдались преимущества в ОВ у больных с полным и оптимальным объемом вмешательства, медиана ПЖ выше на 21,0 мес., 5-летняя ОВ на 17,0 %, по сравнению с больными, которым выполнена интервальная циторедукция в неоптимальном объеме ($p < 0,001$; ОР = 3,3: 95 % ДИ 2,2-5,0) (Таблица 69, Рисунок 60).

Таблица 69 – Общая выживаемость больных раком яичников ПС-IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	131	70,1 $\pm$ 5,5	82,0 $\pm$ 18,5	< 0,001(1;2) < 0,001(1;4)	C
ПЦР неоптимальная (2)	157	40,1 $\pm$ 5,0	44,0 $\pm$ 4,8	< 0,001(2;1) 0,037(2;3)	2,5 (1,7-3,8)
ИЦР полная и оптимальная (3)	20	44,2 $\pm$ 14,2	56,0 $\pm$ 15,4	0,037(2;3) 0,027 (3;4)	1,6 (0,8-3,4)
ИЦР неоптимальная (4)	122	27,2 $\pm$ 4,7	35,0 $\pm$ 3,4	< 0,001(4;1) 0,027(4;3)	3,3 (2,2-5,0)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Приведены только статистически значимые различия. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

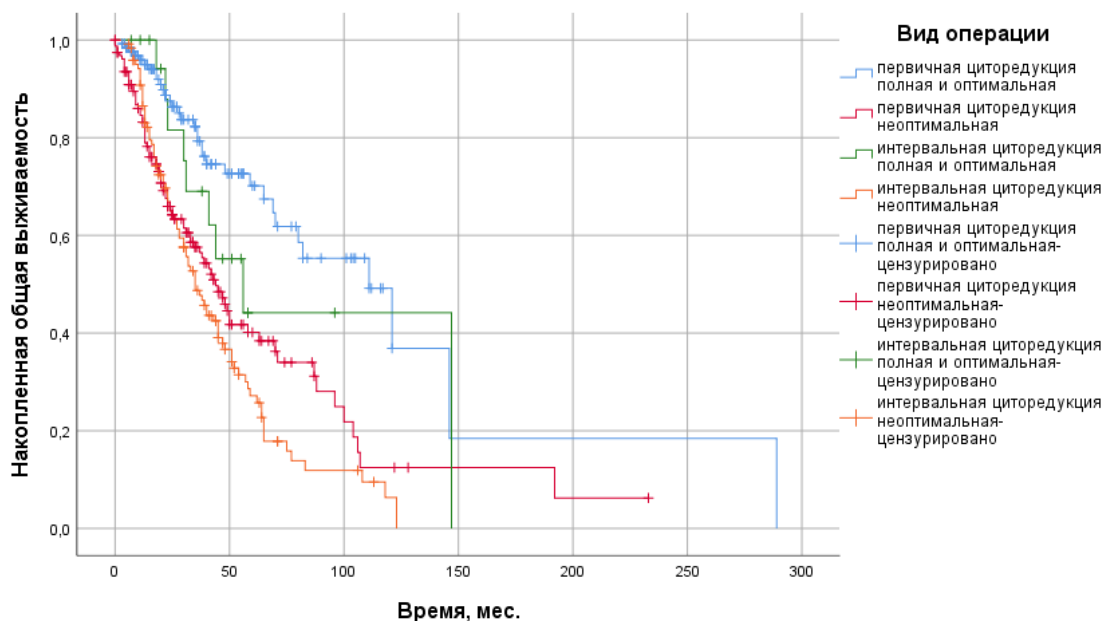


Рисунок 60 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

Пациентки, которым выполнена ПЦР в полном и оптимальном объеме, прогрессировали после первой линии химиотерапии достоверно позже. В группе больных с ПЦР в полном и оптимальном объемах ВВП выше (медиана ВВП – $24,0 \pm 2,0$ мес., 5-летняя ВВП – $43,2 \pm 5,9$ %), чем у больных, которым выполнена первичная неоптимальная циторедукция (медиана ВВП – $16,0 \pm 1,3$ мес., 5-летняя ВВП – $12,3 \pm 3,3$ % ($p < 0,001$; ОР = 2,7: 95 % ДИ 2,0-3,7) (Таблица 12, Рисунок 14). В группе больных с ИЦР не отмечалось статистически значимых различий ВВП в зависимости от оптимальности, но наблюдалась тенденция в отношении лучшей ВВП у больных с ИЦР в полном или оптимальном объеме (Таблица 70, Рисунок 61).

Таблица 70 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	131	$43,2 \pm 5,9$	$24,0 \pm 2,0$	$< 0,001(1;2)$ $< 0,001(1;4)$	C

Продолжение таблицы 70

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР неоптимальная (2)	157	12, 3 $\pm$ 3,3	16,0 $\pm$ 1,3	< 0,001(2;1)	2,7 (2,0-3,7)
ИЦР полная и оптимальная (3)	20	36,4 $\pm$ 12,0	19,0 $\pm$ 3,8	> 0,05	1,6 (0,9-3,1)
ИЦР неоптимальная (4)	122	10,2 $\pm$ 3,1	15,0 $\pm$ 1,3	< 0,001(4;1)	2,8 (2,0-3,9)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Приведены только статистически значимые различия. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

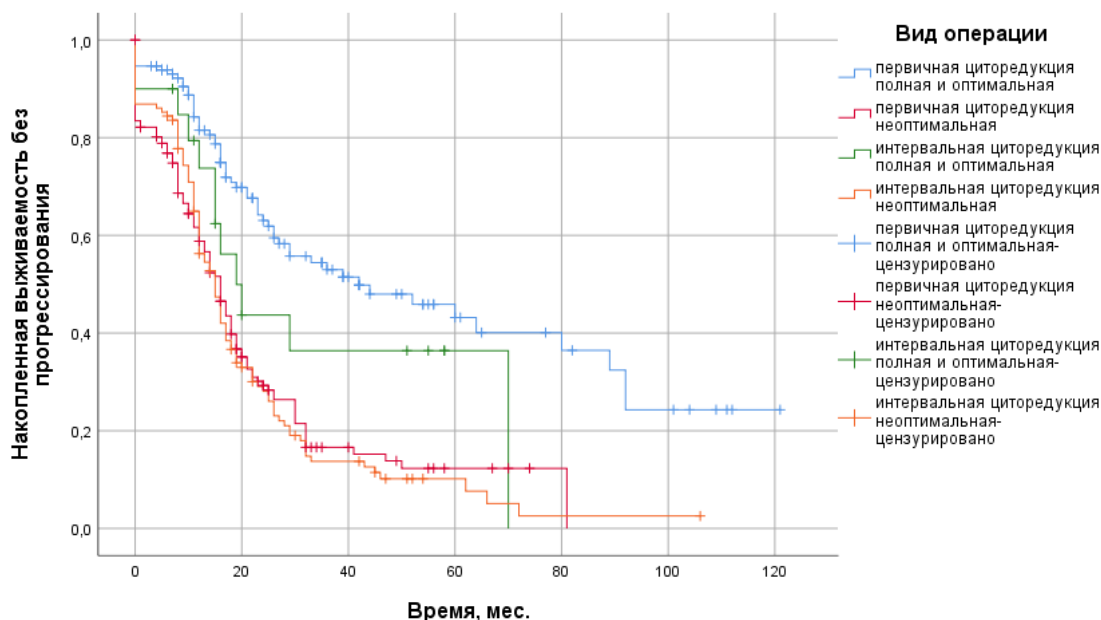


Рисунок 61 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

Не получено достоверного влияния схемы химиотерапии на ОВ больных раком яичников III-IVB стадий (Таблица 71, Рисунок 62). Максимальная ВБП отмечена во второй группе больных, получавших препараты платины и нетаксановые агенты, медиана ВБП составила 28,0 $\pm$ 3,7 мес., 5-летняя ВБП – 31,5 $\pm$ 6,4 %, по сравнению с больными, которые получали химиотерапию комбинацией препаратов платины и таксанов – 17,0 $\pm$ 1,0 мес., 5-летняя ВБП –

21,1 ± 2,6 % соответственно ($p = 0,027$; OR = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9) (Таблица 72, Рисунок 63).

Таблица 71 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ S E)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Препараты платины + таксаны (1)	337	42,7 $\pm$ 3,4	49,0 $\pm$ 4,6	> 0,05 со всеми	С
Препараты платины+ нетаксановые агенты (2)	58	57,4 $\pm$ 6,8	76,0 $\pm$ 13,9	> 0,05 со всеми	0,7 (0,5-1,0)
Препараты платины+ таксаны+ бевацизумаб (3)	66	39,9 $\pm$ 12,3	38,0 $\pm$ 7,9	> 0,05 со всеми	1,1 (0,7-1,7)
Препараты платины+ таксаны+ олапариб (4)	6	83,3 $\pm$ 15,2	—**	> 0,05 со всеми	1,0 (0,1-7,3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп;

** – медиана не вычисляется, так как имеется только одно нецензурированное наблюдение.

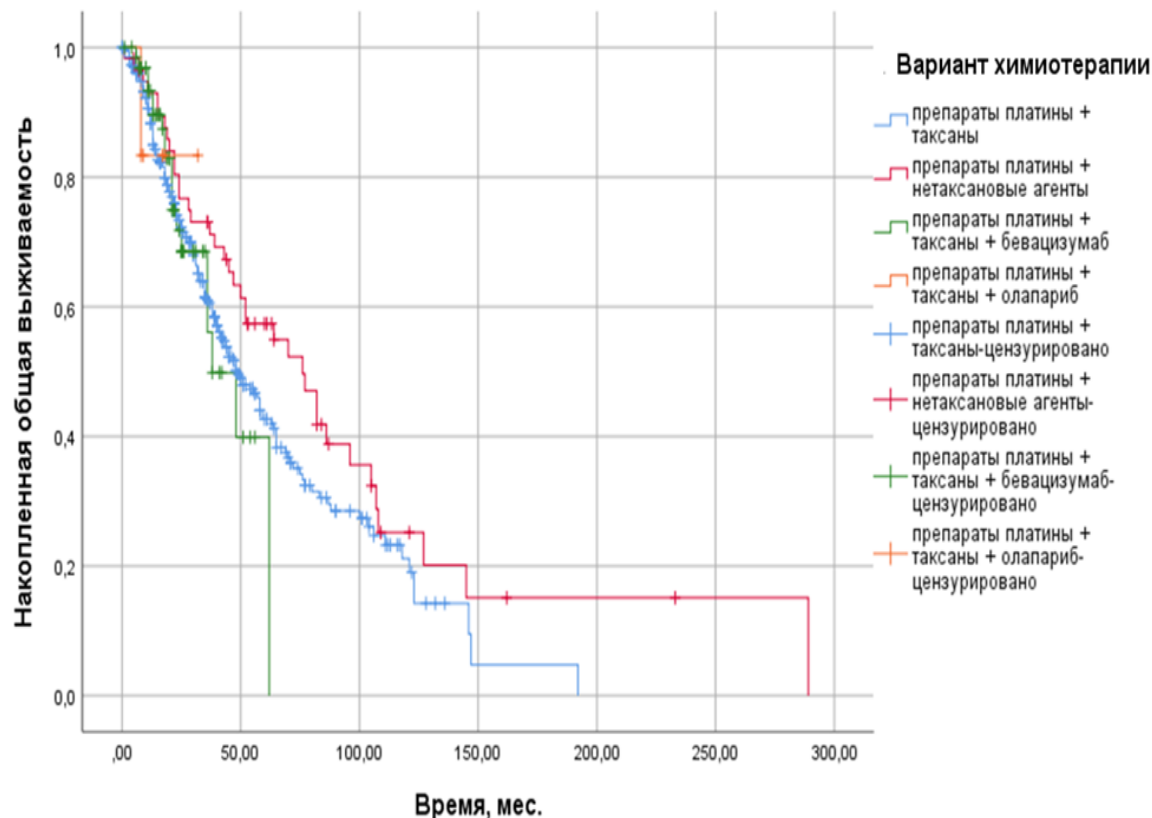


Рисунок 62 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от химиотерапии

Таблица 72 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПС-IVB стадий в зависимости от химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Препараты платины + таксаны (1)	337	21,1 $\pm$ 2,6	17,0 $\pm$ 1,0	0,027 (1;2)	C
Препараты платины+ нетаксановые агенты (2)	58	31,5 $\pm$ 6,4	28,0 $\pm$ 3,7	0,027 (2;1)	0,7 (0,5-0,9)
Препараты платины+ таксаны+бевацизумаб (3)	66	26,7 $\pm$ 8,5	22,0 $\pm$ 2,6	> 0,05 со всеми	0,8 (0,6-1,2)
Препараты платины+ таксаны+ олапариб (4)	6	83,3 $\pm$ 15,2	НД	> 0,05 со всеми	0,3 (0,1-2,2)

Примечание: * - уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Приведены только статистически значимые различия. НД - не достигнута. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

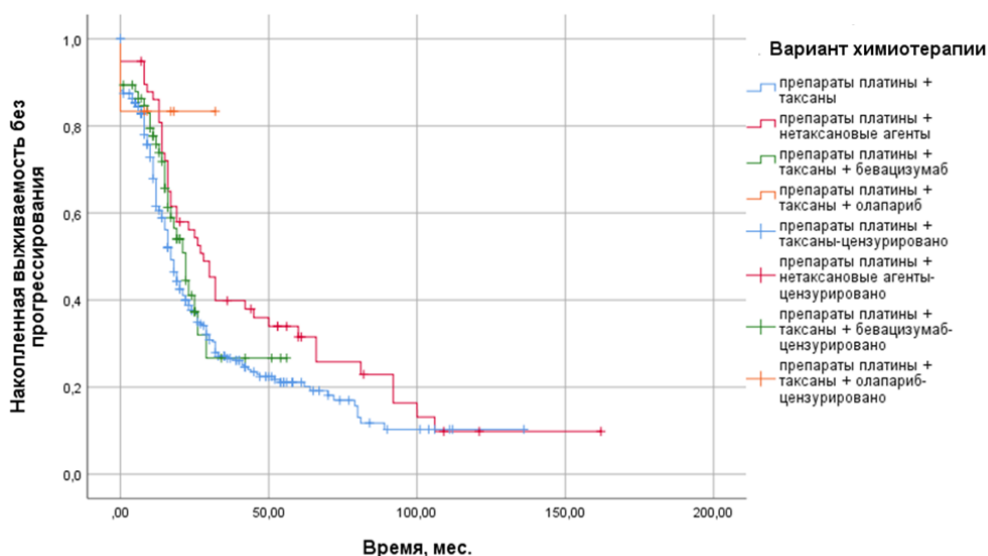


Рисунок 63 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПС-IVB стадий в зависимости от химиотерапии

Согласно полученным результатам, проведение химиотерапии препаратами платины в комбинации с таксанами или нетаксановыми агентами достоверно не влияло на ОВ. Известно, что с 2018 г. начал применяться индивидуальный расчет доз противоопухолевой лекарственной терапии на каждое введение. Соответственно, дозы карбоплатина в значительной степени различались у одной и той же больной при каждом введении. Безусловно определенный интерес

представлял анализ выживаемости у больных на фоне более индивидуализированной терапии. С этой целью всех больных, получавших химиотерапию препаратами платины и таксаны, мы разделены на три группы: первая группа – пациенты, с химиотерапией комбинацией таксаны и цисплатин в течение всего периода наблюдения, вторая группа – пациенты, получавшие таксаны и карбоплатин в период до 2018 г. и третья группа – пациенты, получавшие таксаны и карбоплатин в период с 2018 по 2021 гг. Данный анализ продемонстрировал, что химиотерапия комбинацией таксаны и карбоплатин до 2018 г. статистически значимо снижала ОВ, медиана ПЖ составила $40,0 \pm 10,9$ мес., 5-летняя ОВ – $42,2 \pm 11,5$ %, по сравнению со химиотерапии таксаны и цисплатин применяемые весь период лечения, медиана ОВ составила $62,0 \pm 6,8$ мес., 5-летняя ОВ – $49,8 \pm 5,7$ % ($p = 0,010$; ОР = 1,8: 95 % ДИ 1,1-2,9) (Таблица 73, Рисунок 64).

Таблица 73 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ТР весь период (1)	111	$49,8 \pm 5,7$	$62,0 \pm 6,8$	0,010 (2;1)	С
ТС до 2018 (2)	102	$42,2 \pm 11,5$	$40,0 \pm 10,9$	0,010 (1;2)	1,8 (1,1-2,9)
ТС с 2018 до 2021 (3)	124	$38,3 \pm 6,2$	$49,0 \pm 7,0$	$> 0,05$ со всеми	1,1 (0,8-1,6)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ТР – таксаны + препараты платины, ТС – таксаны + карбоплатин.

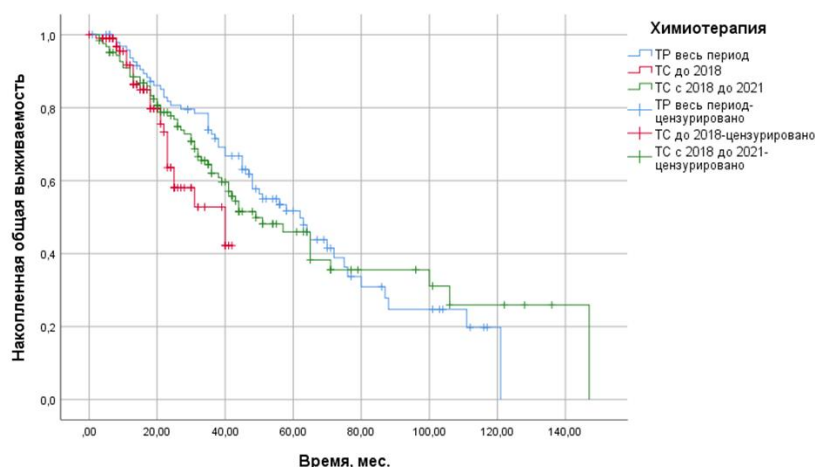


Рисунок 64 – Общая выживаемость больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от варианта химиотерапии

При анализе ВБП у больных раком яичников III-IVB, получавших лечение комбинацией таксаны и цисплатин или карбоплатин в разные периоды, статистически значимых различий не получено (Таблица 74, Рисунок 65).

Таблица 74 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ТР весь период (1)	111	20,6 $\pm$ 5,1	23,0 $\pm$ 3,0	> 0,05	С
ТС до 2018 (2)	102	33,1 $\pm$ 6,6	18,0 $\pm$ 1,8	> 0,05	1,2 (0,8-1,7)
ТС с 2018 до 2021 (3)	124	21,8 $\pm$ 4,8	17,0 $\pm$ 1,2	> 0,05	1,1 (0,8-1,6)

Примечание: * – статистически значимых различий не обнаружено. ТР – таксаны + препараты платины, ТС – таксаны + карбоплатин.

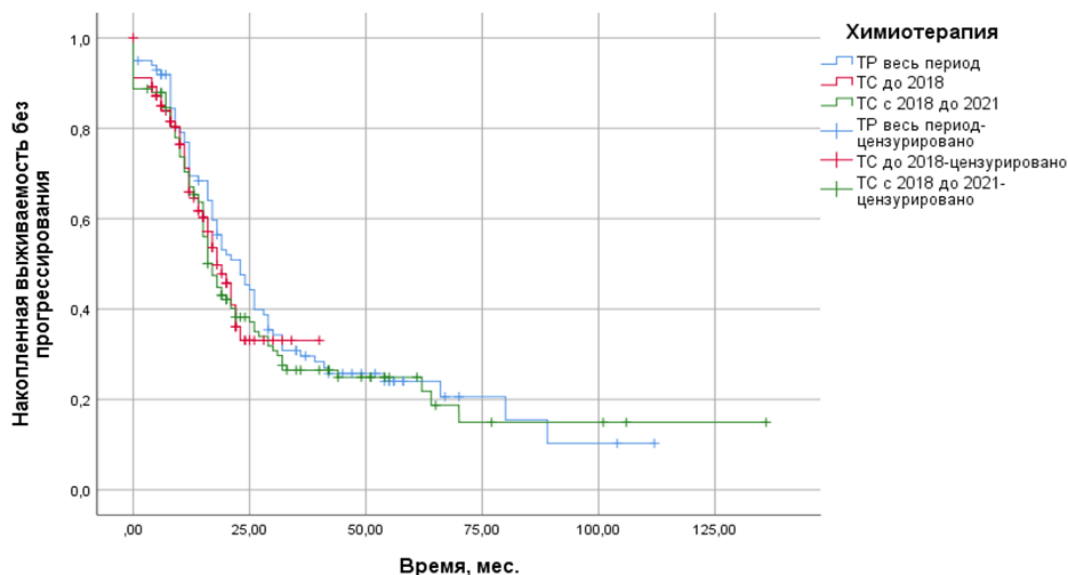


Рисунок 65 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от варианта химиотерапии

После завершения первичного лечения большинство больных раком яичников III-IVB стадий (n = 395) не получали поддерживающего лечения, часть больных (n = 66) получала бевацизумаб в дозе 7,5-15 мг/кг в/в 1 раз в 21 день, 22 введения (до прогрессирования или непереносимой токсичности, если оно наступит раньше) и меньшая часть больных (n = 6) – олапариб в дозе 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 лет (до прогрессирования или непереносимой токсичности, если она наступит раньше).

В Таблицах 75 и 76 представлены результаты анализа ОВ и ВБП у больных раком яичников IIIС-IVВ стадий группы высокого риска – больные с IV стадией, с IIIС стадией, которым выполнена первичная циторедукция в неоптимальном объеме и все пациенты, которым выполнена интервальная циторедукция. Оценивалась ОВ и ВБП в группе больных при добавлении бевацизумаба (7,5-15 мг/кг 1 раз в 21 день) к первой линии химиотерапии с последующим введением в монорежиме, всего 22 введения (или до прогрессирования или непереносимой токсичности, если оно наступит раньше) и в группе больных, которым бевацизумаб не назначался. Значимых различий в ОВ и ВБП в сравниваемых группах не получено (Рисунки 66-67).

Таблица 75 – Общая выживаемость больных раком яичников IIIС-IVВ стадии группы высокого риска

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
IV стадия + бев (1)	19	52,8 $\pm$ 19,9	62,0 $\pm$ 0,0	>0,05 со всеми	С
IV стадия без бев (2)	73	42,0 $\pm$ 7,2	45,0 $\pm$ 9,4	>0,05 со всеми	1,5 (0,7-2,9)
IIIС неоптимальные ПЦР и ИЦР+бев (3)	47	40,2 $\pm$ 13,2	38,0 $\pm$ 8,6	>0,05 со всеми	1,2 (0,6-2,6)
IIIС неоптимальные ПЦР и ИЦР без бев (4)	129	34,0 $\pm$ 5,2	47,0 $\pm$ 4,6	>0,05 со всеми	1,7 (0,9-3,4)

Примечание: * – статистически значимых различий не обнаружено. ПЦР – первичная циторедукция. ИЦР – интервальная циторедукция. Бев – бевацизумаб.

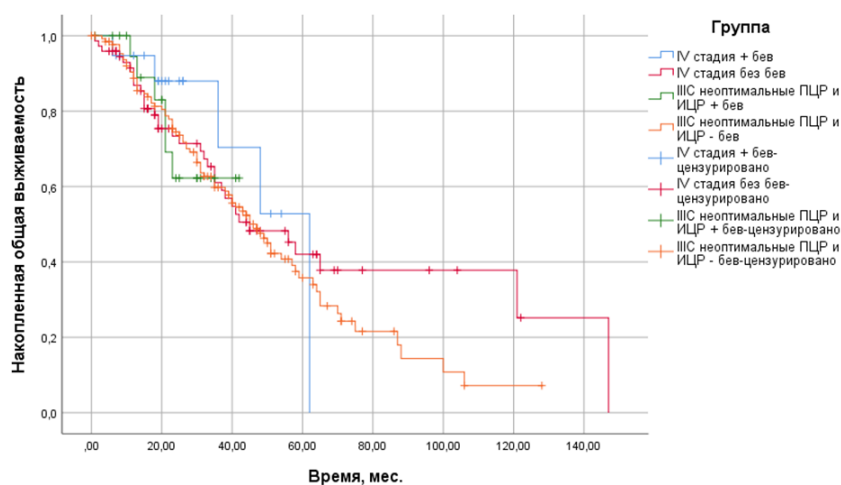


Рисунок 66 – Общая выживаемость больных раком яичников IIIС-IVВ стадий группы высокого риска

Таблица 76 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIIС-IVB стадии группы высокого риска

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
IV стадия + бев (1)	19	0,0	22,0 $\pm$ 5,4	>0,05 со всеми	С
IV стадия без бев (2)	73	14,8 $\pm$ 5,4	18,0 $\pm$ 1,8	>0,05 со всеми	1,4 (0,7-3,0)
IIIС неоптимальные ПЦР и ИЦР + бев (3)	47	25,2 $\pm$ 10,2	21,0 $\pm$ 4,2	>0,05 со всеми	1,1 (0,5-2,7)
IIIС неоптимальные ПЦР и ИЦР без бев (4)	129	10,7 $\pm$ 4,0	16,0 $\pm$ 1,1	>0,05 со всеми	1,7 (0,9-3,4)

Примечание: * – статистически значимых различий не обнаружено. ПЦР – первичная циторедукция. ИЦР – интервальная циторедукция. Бев – бевацизумаб.

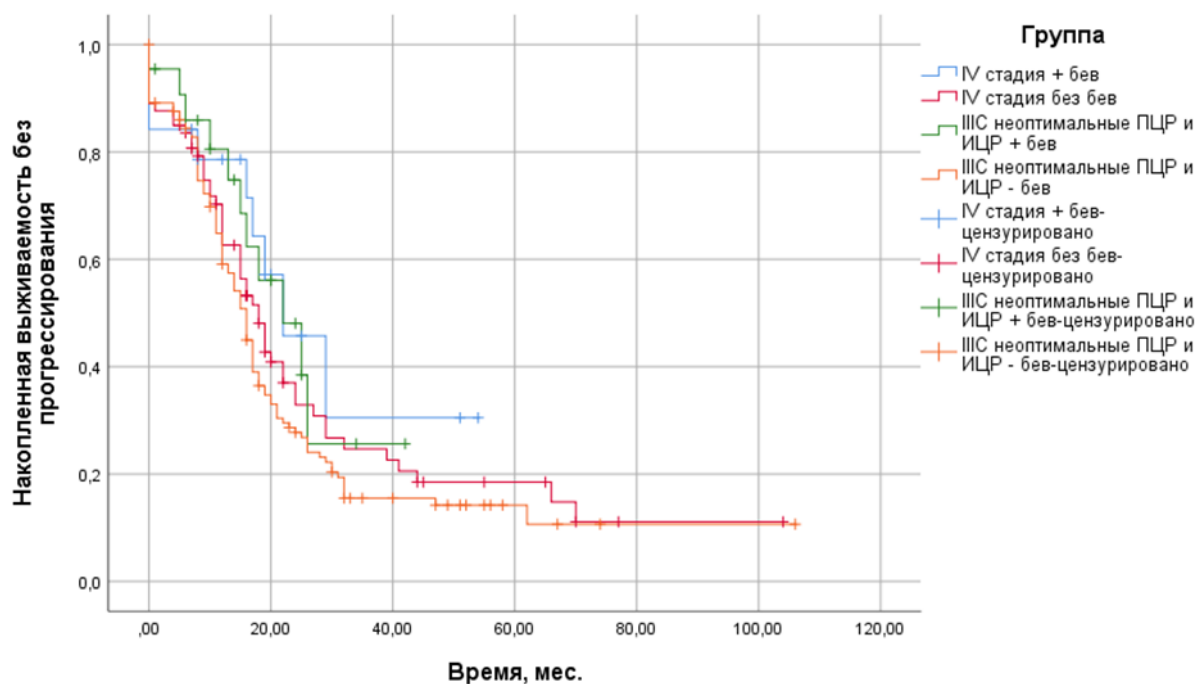


Рисунок 67 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIIС-IVB стадий группы высокого риска

6.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ)

В многофакторный анализ больных раком яичников IIIС-IVB стадий включены те факторы, которые оказывали достоверное влияние на ОВ и ВБП в

однофакторном анализе. При этом у данной группы больных на ОВ по результатам однофакторного анализа влияли такие факторы, как: гистологический тип опухоли, наличие мутаций в генах BRCA1/2, сроки и оптимальность хирургического вмешательства. Статистически значимое влияние на ВБП по результатам однофакторного анализа оказывали такие факторы, как: гистологический тип опухоли, сроки и оптимальность хирургического вмешательства, вариант химиотерапии. Таким образом, в многофакторный анализ включено четыре фактора, достоверно влияющих на ОВ и четыре фактора, влияющих на ВБП по результатам однофакторного анализа.

На прогноз жизни больных раком яичников IIIС-IVВ стадий значимо влиял гистологический тип опухоли. У больных серозной карциномой без указания степени злокачественности риск смерти снижался на 40,0 % (95% ДИ для ОР 0,4-1,0), у больных муцинозной карциномой риск смерти повышался в 8,0 раза (95 % ДИ для ОР 0,4-1,0) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. Риск смерти снижался на 50,0 % (95 % ДИ для ОР 0,3-0,8) при наличии мутаций в генах BRCA1 у больных раком яичников, по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено. При выполнении ПЦР риск смерти снижался на 50,0 % (95% ДИ для ОР 0,4-0,7) по сравнению с больными с ИЦР (Таблица 77).

Таблица 77 – Общая выживаемость больных раком яичников IIIС-IVВ стадий в зависимости от клинко-морфологических факторов (многофакторный анализ)

Фактор	р	ОР (95 % ДИ)
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	-	С
Серозная карцинома low-grade	0,197	0,8 (0,4-1,2)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности	0,049	0,6 (0,4-1,0)
Эндометриоидная карцинома	0,998	1,0 (0,3-4,1)
Муцинозная карцинома	<0,001	8,0 (2,8-22,2)
Светлоклеточная карцинома	0,833	1,2 (0,2-9,0)
Злокачественная опухоль Бреннера	0,940	0,0 (0,0-3,2*10 ¹⁰⁴)
Статус мутаций в генах BRCA1/2		

Продолжение таблицы 77

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Мутаций нет	-	С
Мутации BRCA1	0,008	0,5 (0,3-0,8)
Мутации BRCA2	0,084	0,4 (0,1-1,1)
Сроки циторедуктивной операции		
Первичная циторедукция	<0,001	0,5 (0,4-0,7)
Интервальная циторедукция	-	С

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

На прогноз прогрессирования значимо влиял гистологический тип опухоли, при муцинозной карциноме риск прогрессирования увеличивался в 3,0 раза (95 % ДИ для ОР 1,1-8,3), по сравнению с больными серозной карциномой яичников high-grade. У больных с выполненной ПЦР риск прогрессирования снижался на 30,0 % (95 % ДИ для ОР 0,5-0,8), по сравнению с больными с ИЦР (Таблица 78).

Таблица 78 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников ПС-IVB стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	-	С
Серозная карцинома low-grade	0,065	0,7 (0,5-1,0)
Серозная карцинома без указания степени дифференцировки	0,054	0,7 (0,5-1,0)
Эндометриоидная карцинома	0,693	0,8 (0,3-2,5)
Муцинозная карцинома	0,028	3,0 (1,1-8,3)
Светлоклеточная карцинома	0,797	1,3 (0,2-9,3)
Злокачественная опухоль Бреннера	0,936	0,0 (0,0-7,5*10 ¹⁰¹)
Сроки циторедуктивной операции		
Первичная циторедукция	<0,001	0,7 (0,5-0,8)
Интервальная цитордукция	-	С

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

6.4 Заключение

Таким образом, подводя итоги по главе, посвященной лечению рака яичников III–IVB стадий, следует отметить, что в однофакторном анализе, статистически значимо влияли на ОВ такие факторы, как: гистологический тип опухоли, наличие мутаций в генах BRCA1/2, сроки и оптимальность хирургического лечения. Преимущества в ОВ были у больных серозной карциномой без указания степени злокачественности. Отмечалась тенденция выше ОВ у больных серозной карциномой high-grade, чем у больных серозной карциномой low-grade. Худшая ОВ была у больных муцинозной карциномой. У больных с BRCA-ассоциированным раком яичников была достоверно выше ОВ, чем больные с отрицательным статусом мутаций. ОВ пациенток, которым выполнена ПЦР в полном или оптимальном объеме была достоверно выше, чем у больных с ПЦР в неоптимальном объеме.

Статистически значимое влияние на ВБП оказывали такие факторы, как: гистологический тип опухоли, сроки и оптимальность хирургического вмешательства. Самая высокая ВБП наблюдалась у больных серозной карциномой без указания степени злокачественности, ниже у больных серозной карциномой low-grade, еще ниже у больных серозной карциномой high-grade. У пациенток с ПЦР отмечены преимущества в ВБП по сравнению с пациентками с ИЦР. Также статистически значимо различались между собой по ВБП группы больных, которым выполнена первичная циторедукция в полной или оптимальном объеме, по сравнению с больными с первичной циторедукцией в неоптимальном объеме. Не наблюдалось статистически значимого влияния наличия мутаций в генах BRCA1/2 на ВБП.

При изучении вариантов проведенной противоопухолевой лекарственной терапии не выявлено статистически значимых различий в ОВ и ВБП. Нами было проанализировано влияние вариантов химиотерапии на ОВ и ВБП в зависимости от временного периода исследования. Мы изучили эффективность химиотерапии комбинацией таксаны и карбоплатин до 2018 года, таксаны и карбоплатин с 2018

по 2021 гг. и таксаны и цисплатин за весь период. Пациентки, которым проведена химиотерапия комбинацией таксаны и цисплатин имели преимущества в ОВ, чем больные, которым проведена химиотерапия комбинацией таксаны и карбоплатин до 2018 г. или в период с 2018 по 2021 гг. Достоверных различий в ВБП не получено.

Проведение поддерживающей терапии не оказывало значимого влияния на ОВ и ВБП у больных раком яичников III-IVB стадий. У больных группы высокого риска прогрессирования не отмечено достоверных преимуществ от добавления бевацизумаба.

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ HIGH-GRADE III-IVB СТАДИЙ С НАЛИЧИЕМ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2

В нашей работе был проведен анализ ОБ и ВБП больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов прогноза: сроков и оптимальности хирургического вмешательства, схемы химиотерапии и вариантов поддерживающей терапии.

7.1 Клиническая характеристика больных

В период с 2016 года по 2021 год обследовано 234 из 594 (39,4 %) больных серозным раком яичников high-grade III-IVB стадий на наличие мутаций в генах BRCA1/2. Методом NGS исследование выполнено 212 из 234 больных (90,6 %), методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) 22 из 234 больных (9,4 %). У 71 из 234 больных (30,9 %) выявлены патогенные или вероятно патогенные мутации в генах BRCA1/2. Мутации в гене BRCA1 выявлены у 62 из 234 больных (26,5 %), в гене BRCA2 – 9 из 230 больных (3,9 %), не выявлено мутаций у 163 из 234 больных (69,7 %).

У больных BRCA-ассоциированным раком яичников, наследственный анамнез был отягощен у 79 из 98 больных (80,6 %), у больных с отрицательным статусом мутации наследственный анамнез отягощен у 154 из 259 больных (59,5 %). Отягощенный наследственный анамнез по ЗНО яичников ($p = 0,036$), ЗНО молочной железы ($p < 0,001$) и ЗНО тела матки ($p = 0,023$) был достоверно выше в группе больных BRCA-ассоциированным раком яичников, по сравнению с больными, не имеющими мутаций в генах BRCA (Таблица 79).

Наиболее частой мутацией BRCA1 была Frameshift variant c.5266dupC у 25 из 62 больных (40,3 % от общего числа обнаруженных мутаций в гене BRCA1). Мутации c.1961delA, c.4035delA и c.4611delA выявлялись с одинаковой частотой –

у 4 из 62 больных (6,6 %) соответственно. Среди мутаций BRCA2 чаще всего наблюдали делецию нуклеотида с.6174 delT (2 из 9 больных; 22,3 %) (Таблица 80).

Таблица 79 – Характеристика семейного онкологического анамнеза у больных серозной карциномой яичников high-grade III-IVB стадий в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2

Признак	Пациенты BRCA1/2wt (n = 259)		Пациенты BRCA1/2mt (n = 98)		p*
	Число больных, n	Доля больных, %	Число больных, n	Доля больных, %	
-отягощен	154	59,5	79	80,6	< 0,001
ЗНО яичников	24	15,6	16	20,3	0,036
ЗНО тела матки	8	5,2	8	10,1	0,023
ЗНО молочной железы	39	25,3	26	32,9	< 0,001
ЗНО желудка	22	14,3	4	5,1	0,100
ЗНО легкого	24	15,6	11	13,9	0,616
ЗНО толстой кишки	19	12,3	6	7,6	0,853
ЗНО предстательно й железы	18	11,7	8	10,1	0,938
- не отягощен	105	40,5	19	19,4	< 0,001

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

Таблица 80 – Варианты патогенных мутаций в генах BRCA1/2 у больных серозной карциномой яичников high-grade III-IVB стадий

Тип мутаций	Число больных, n	Доля больных, %
Мутации в гене BRCA1		
Missense variant c.53T>C	1	1,6
c.68_69delAG	3	4,7
c.53T>C	2	3,2
c.843_846delCTCA	1	1,6
c.1510delC	1	1,6
c.1813dupA	1	1,6
c.1874_1877DUPTAGT	1	1,6
c.1961delA	4	6,6
c.2808_2811delACAA	1	1,6
c.3008_3009delTT	1	1,6

Продолжение таблицы 80

Тип мутаций	Число больных, n	Доля больных, %
c.3100_3101delAT	1	1,6
Flameshift variant c.3756delGTCT	2	3,2
c.3819delGTCT	2	3,2
c.4035delA	4	6,6
c.4431delT	1	1,6
c.4516delG	1	1,6
c.4611delA	4	6,6
c.4689C>G	2	3,2
c.5075-1G>A	1	1,6
c.5145C>G	1	1,6
c.5200G>T	1	1,6
Frameshift variant c.5266dupC	25	40,3
c.8924T	1	1,6
Всего	62	100
Мутации BRCA2		
cc.1278dupA	1	11,1
c.5152delAC	1	11,1
Frameshift variant c.6468_6469delTC	1	11,1
c.6174 delT	2	22,3
Missense variant c.7007G>A	1	11,1
c.7069_7070delCT	1	11,1
c.7251_7252	1	11,1
c.8078_8079delTA	1	11,1
Всего	9	100

7.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ)

Напомним, что при изучении влияния мутаций в генах BRCA1/2 на ОБ и ВБП у больных раком яичников IA–IIIB стадий не отмечено достоверно значимого влияния наличия мутаций на выживаемость больных. Однако, у больных BRCA-ассоциированным раком яичников IIIC–IVB стадий отмечены достоверные преимущества в отношении ОБ и тенденция увеличению ВБП по сравнению с больными раком яичников, у которых мутаций в генах BRCA не выявлено, эти данные наглядно представлены в Таблицах 62, 63 и продемонстрированы на Рисунках 50, 51.

Поскольку ОВ и ВБП больных серозной карциномой яичников high-grade IIIС-IVВ стадий с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 не отличалась, и группа BRCA2 была немногочисленной для дальнейшего анализа эти группы больных были объединены.

У больных серозной карциномой яичников high-grade IIIС-IVВ стадий при анализе ОВ в зависимости от срока хирургического лечения и наличия мутаций в генах BRCA1/2, выявлено, что наличие мутации добавляет преимущества в ОВ только в группе больных с ПЦР, при этом медиана ПЖ выше на 57,0 мес., 5-летняя ОВ на 33,3 % по сравнению с больными с ПЦР, без мутации ($p = 0,006$; ОР = 0,4: 95 % ДИ 0,2-0,8) (Таблицы 81, 82). Соответственно, ОВ у больных BRCA-ассоциированным раком яичников с ПЦР достоверно выше (медиана ПЖ на 45,0 мес., 5-летняя ОВ на 22,2 %), чем при интервальной циторедукции ($p = 0,010$) (Рисунок 68).

Таблица 81 – Общая выживаемость больных раком яичников IIIС-IVВ стадий в зависимости от срока хирургического лечения и мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Первичная циторедукция					
Мутации BRCA1/2	44	76,1 ± 10,1	107,0 ± 26,3	0,006	0,4 (0,2-0,8)
Мутаций нет	107	42,8 ± 7,6	50,0 ± 7,2		С
Интервальная циторедукция					
Мутации BRCA1/2	27	53,9 ± 11,9	62,0 ± 6,0	0,104	0,6 (0,3-1,1)
Мутаций нет	56	27,2 ± 7,9	35,0 ± 3,2		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Таблица 82 – Общая выживаемость больных BRCA-ассоциированным раком яичников IIIС-IVВ стадий в зависимости от срока хирургического лечения

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p	ОР (95% ДИ)
ПЦР	44	76,1 $\pm$ 10,1	107,0 $\pm$ 26,3	0,010	0,3 (0,1-0,8)
ИЦР	27	53,9 $\pm$ 11,9	62,0 $\pm$ 6,0		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР – первичная циторедукция. ИЦР – интервальная циторедукция.

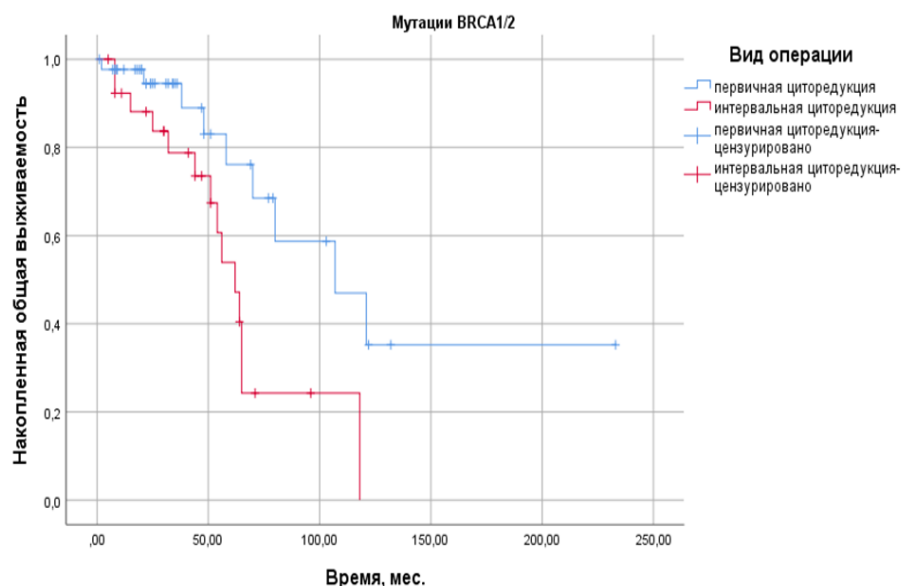


Рисунок 68 – Общая выживаемость больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока хирургического лечения

Аналогичные результаты получены при анализе ВБП, у больных с наличием мутации достоверно выше медиана ВБП на 7,0 мес. и 5-летняя ВБП на 9,6 %, по сравнению с больными с ПЦР, не имеющих мутаций в генах BRCA1/2. У больных с ИЦР наличие мутации не оказывает достоверного влияния на ВБП (Таблицы 83, 84). Соответственно, ВБП у больных BRCA-ассоциированным раком яичников с ПЦР достоверно выше (медиана ВБП на 10,0 мес., 5-летняя ВБП на 11,7 %), чем при ИЦР ($p = 0,014$) (Рисунок 69).

Таблица 83 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока хирургического лечения и мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p	ОР (95 % ДИ)
Первичная циторедукция					
Мутации BRCA1/2	44	21,5 ± 8,6	26,0 ± 2,1	0,050	0,6 (0,4-0,9)
Мутаций нет	107	11,9 ± 6,2	19,0 ± 1,4		C
Интервальная циторедукция					
Мутации BRCA1/2	27	9,8 ± 6,5	16,0 ± 2,4	0,935	0,9 (0,6-1,6)
Мутаций нет	56	12,3 ± 5,3	15,0 ± 1,5		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Таблица 84 – Выживаемость без прогрессирования больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока хирургического лечения

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p	ОР (95% ДИ)
ПЦР	44	21,5 $\pm$ 8,6	26,0 $\pm$ 2,1	0,014	0,5 (0,3-0,9)
ИЦР	27	9,8 $\pm$ 6,5	16,0 $\pm$ 2,4		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР – первичная циторедукция. ИЦР – интервальная циторедукция.

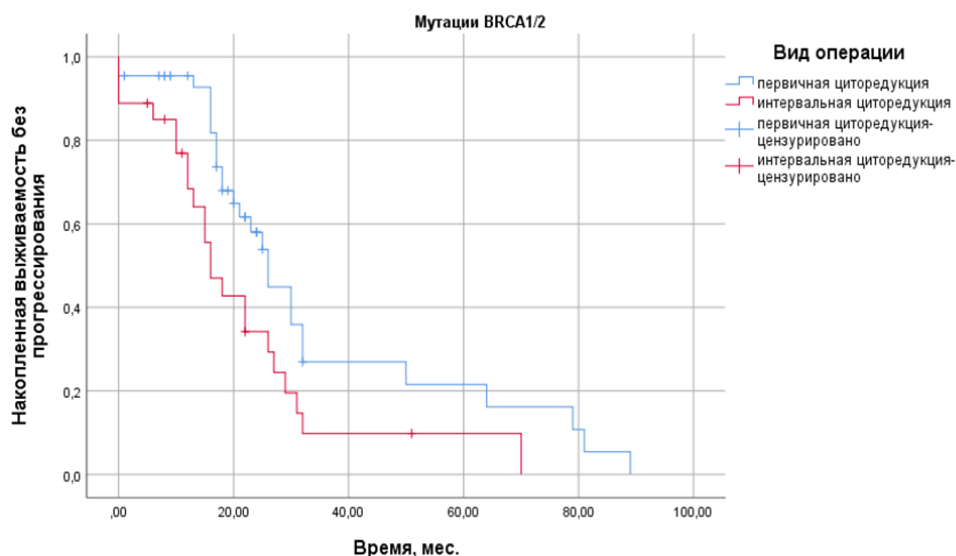


Рисунок 69 – Выживаемость без прогрессирования больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадий в зависимости от срока хирургического лечения

Нами рассчитаны и проанализированы ОВ и ВБП больных BRCA-ассоциированным раком яичников с учетом сроков и оптимальности первичной и интервальной циторедукции. Статистическое значимое снижение ОВ отмечается у больных с ИЦР в неоптимальном объеме, по сравнению с больными с ПЦР в полном и оптимальном объеме (медиана ПЖ – 62,0 $\pm$ 8,0 мес., 5-летняя ОВ – 16,3 $\pm$ 8,0 %; медиана ПЖ – 121,0 $\pm$ 0,0 мес., 5-летняя ОВ – 66,5 $\pm$ 12,2 % соответственно) ($p = 0,027$; ОР = 0,4: 95 % ДИ 0,1-0,9). В целом максимальные преимущества в ОВ, отмечены у больных BRCA-ассоциированным раком

яичников, которым выполнена ПЦР в полном или оптимальном объеме (Таблица 85, Рисунок 70).

Таблица 85 – Общая выживаемость больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадией в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	18	66,5 $\pm$ 12,2	121,0 $\pm$ 0,0	0,888 (1;2) 0,497 (1;3)	0,3 (0,1-1,1)
ПЦР неоптимальная (2)	24	31,6 $\pm$ 8,6	107 $\pm$ 28,6	0,027 (1;4)	0,4 (0,1-0,9)
ИЦР полная и оптимальная (3)	5	40,0 $\pm$ 21,9	56,0 $\pm$ 9,2	0,550 (2;3) 0,061 (2;4)	0,7 (0,2-3,1)
ИЦР неоптимальная (4)	21	16,3 $\pm$ 8,0	62,0 $\pm$ 8,0	0,119 (3;4)	C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР - первичная циторедукция. ИЦР - интервальная циторедукция.

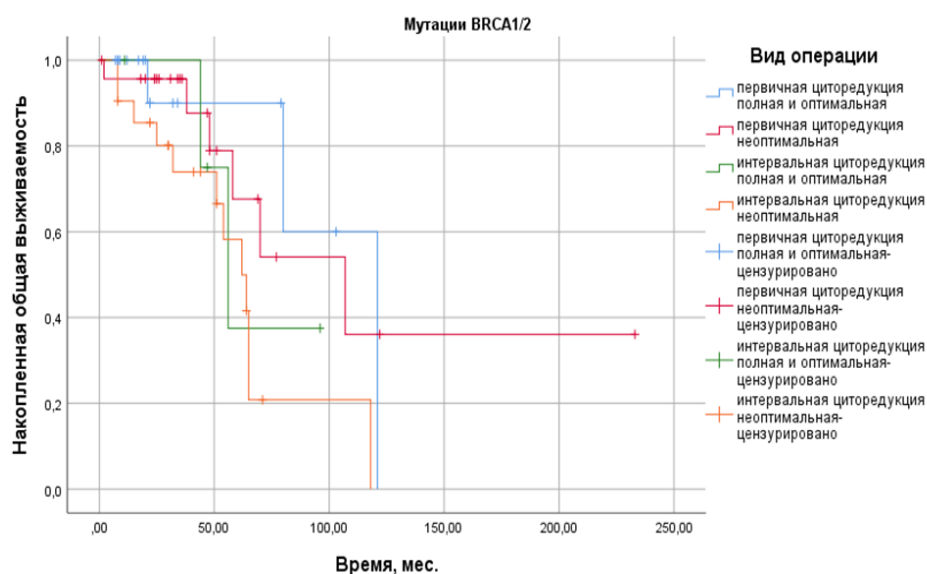


Рисунок 70 – Общая выживаемость больных BRCA-ассоциированным раком яичников high-grade III-IVB стадией в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

Статистически значимые различия в ВБП получены у больных BRCA-ассоциированным раком яичников, которым выполнена ПЦР в полном или оптимальном объеме по сравнению с больными с ИЦР в неоптимальном объеме, медиана ВБП ниже на 10,0 мес. и 5-летняя ВБП на 35,2 % ($p = 0,017$; ОР = 0,3; 95 %

ДИ 0,1-0,8) (Таблица 86, Рисунок 71).

Таблица 86 – Выживаемость без прогрессирования больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадией в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	18	41,3 $\pm$ 17,1	26,0 $\pm$ 3,7	0,206 (1;2) 0,500 (1;3) 0,017 (1;4) 0,872 (2;3) 0,085 (2;4) 0,325 (3;4)	0,3 (0,1-0,8)
ПЦР неоптимальная (2)	24	25,1 $\pm$ 6,8	26,0 $\pm$ 5,1		0,5 (0,3-1,1)
ИЦР полная и оптимальная (3)	5	26,7 $\pm$ 22,6	29,0 $\pm$ 8,0		0,6 (0,2-1,8)
ИЦР неоптимальная (4)	21	6,1 $\pm$ 5,8	16,0 $\pm$ 2,8		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР - первичная циторедукция. ИЦР - интервальная циторедукция.

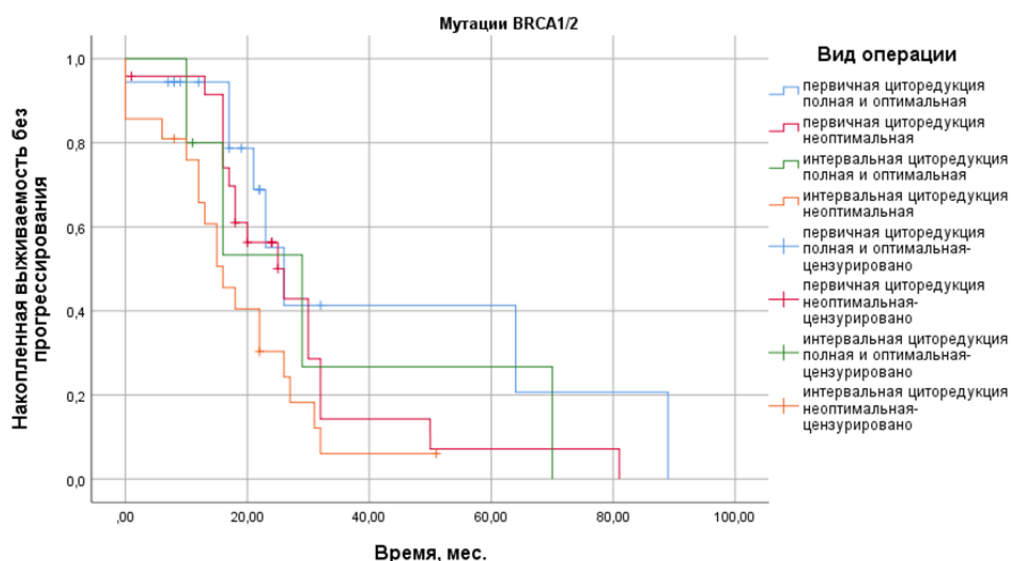


Рисунок 71 – Выживаемость без прогрессирования больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадией в зависимости от срока и оптимальности циторедукции

При проведении анализа влияния варианта платиносодержащей химиотерапии на ОВ и ВП больных BRCA-ассоциированным раком яичников, отмечено достоверно выше ОВ при химиотерапии в комбинации препаратов платины и таксанов, медиана ПЖ – 90,0 $\pm$ 8,1 мес., 5-летняя ОВ – 83,5 $\pm$ 6,3 %, по

сравнению с химиотерапией в комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов ($p = 0,018$; OR = 10,7: 95 % ДИ 1,2-99,6). Добавление к химиотерапии препаратами платины и таксанов поддерживающей терапии бевацизумабом или олапарибом не оказывает достоверно значимого влияния на ОВ больных (Таблица 87, Рисунок 72).

Таблица 87 – Общая выживаемость больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадией в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Препараты платины + таксаны (1)	44	83,5 $\pm$ 6,3	90,0 $\pm$ 8,1	0,018 (1;2) 0,091 (1;3)	C
Препараты платина+ нетаксановые агенты (2)	3	33,3 $\pm$ 0,0	57,0 $\pm$ 0,0	0,310 (1;4)	10,7 (1,2- 99,6)
Препараты платины+ таксаны+бевацизумаб (3)	18	82,1 $\pm$ 11,7	62,0 $\pm$ 0,0	0,606 (2;3) 0,683 (2;4)	4,1 (0,8-20,3)
Препараты платины+ таксаны+ олапариб (4)	6	83,3 $\pm$ 15,2	—**	0,337 (3;4)	7,2 (0,6-79,9)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ** – медиана не вычисляется, так как имеется только одно нецензурированное наблюдение.

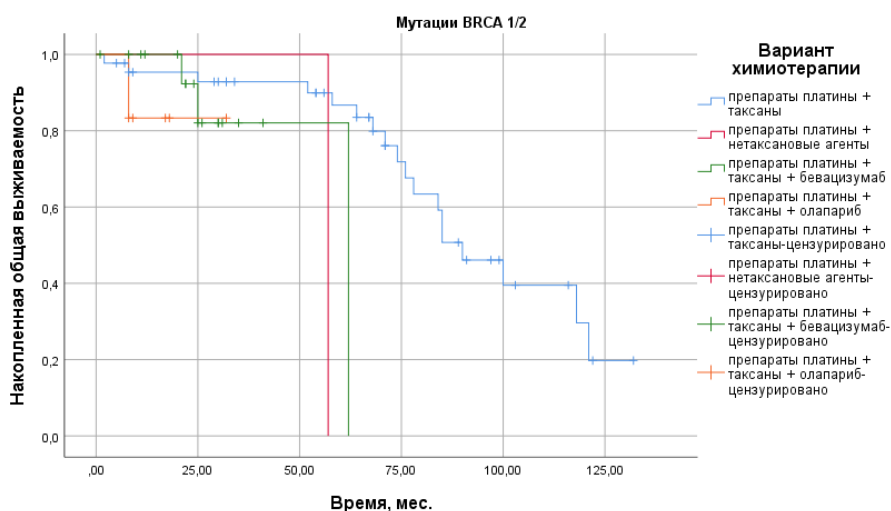


Рисунок 72 – Общая выживаемость больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадией в зависимости от варианта химиотерапии

Достоверное преимущество в ВБП отмечено только у BRCA-ассоциированных больных, которые получали химиотерапию в комбинации

препаратов платины и таксанов – медиана ВБП составила $41,0 \pm 3,2$ мес., 5-летняя ВБП – $16,2 \pm 6,5$ %, по сравнению с больными, у которых к данной схеме химиотерапии был добавлен бевацизумаб – медиана ВБП составила $17,0 \pm 3,5$ мес., 5-летняя ВБП – $15,2 \pm 12,4\%$ ($p < 0,01$; OR = 17,4: 95 % ДИ 5,5-55,1). Преимущества так же отмечены у больных, которые в поддерживающей терапии получали олапариб, но результаты не достигли своей статистической значимости из-за короткого периода наблюдения $17,0 (0,0-32,0)$ мес. (Таблица 88, Рисунок 73).

Таблица 88 – Выживаемость без прогрессирования больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадией в зависимости от варианта химиотерапии

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	OR (95 % ДИ)
Препараты платины + таксаны (1)	44	$16,2 \pm 6,5$	$41,0 \pm 3,2$	0,041 (1;2) < 0,01 (1;3) 0,547 (1;4) 0,077 (2;3) 0,473 (2;4) 0,193 (3;4)	C
Препараты платина+ нетаксановые агенты (2)	3	$0,0 \pm 0,0$	$30,0 \pm 0,0$		4,1 (1,1-18,4)
Препараты платины+ таксаны+бевацизумаб (3)	18	$15,2 \pm 12,4$	$17,0 \pm 3,5$		17,4 (5,5-55,1)
Препараты платины+ таксаны+ олапариб (4)	6	$83,3 \pm 15,2$	НД		2,0 (0,3-15,7)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. НД - не достигнуто.

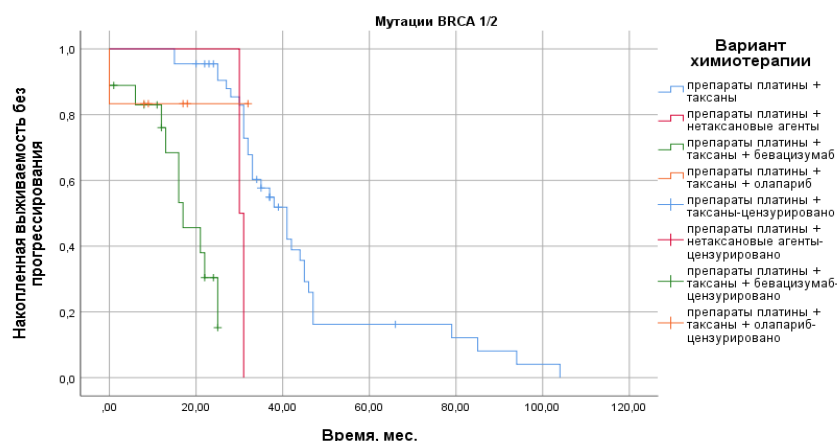


Рисунок 73 – Выживаемость без прогрессирования больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадией в зависимости от варианта химиотерапии

7.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ)

При проведении многофакторного анализа у больных BRCA-ассоциированным раком яичников III–IVB стадий включены те факторы, которые оказывали достоверное влияние на ОВ и ВБП в однофакторном анализе. При этом у данной группы больных на ОВ и ВБП по результатам однофакторного анализа влияли такие факторы, как: сроки и оптимальность хирургического вмешательства и вариант химиотерапии. Таким образом, в многофакторный анализ включено три фактора, достоверно влияющих на ОВ и три фактора, влияющих на ВБП.

На прогноз жизни больных BRCA-ассоциированным раком яичников III–IVB стадий значимо влиял только один фактор – это срок ПЦР. У больных с ПЦР риск смерти снижался на 65,0 % (95 % ДИ для ОР 0,12-0,97) по сравнению с больными с ИЦР (Таблица 89).

Таблица 89 – Общая выживаемость больных BRCA-ассоциированным раком яичников III–IVB стадий от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95% ДИ)
Сроки циторедуктивной операции		
ПЦР	0,045	0,35 (0,12-0,97)
ИЦР	C	-

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР – первичная циторедукция. ИЦР – интервальная циторедукция.

Многофакторный анализ не выявил значимого влияния таких факторов, как: сроки и оптимальности хирургического вмешательства, а также варианта химиотерапии на прогноз прогрессирования.

7.4 Заключение

Таким образом, подводя итоги по главе, посвященной лечению BRCA-ассоциированного рака яичников III–IVB стадий, следует отметить, что в

однофакторном анализе, статистически значимо влияли на ОВ и ВБП такие факторы, как: сроки и оптимальность хирургического лечения и вариант химиотерапии. У больных, которым выполнена ПЦР в полном и оптимальном объеме наблюдались преимущества в ОВ и ВБП, по сравнению с больными с ИЦР неоптимальном объеме. Проведение химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов статистически значимо повышало отдаленные результаты лечения больных. Так же преимущества в ОВ и ВБП отмечены при добавлении к химиотерапии препаратами платины и таксанов поддерживающей терапии олапарибом, но результаты не достигли своей статистической значимости, вероятно, в виду малого количества больных и короткого периода наблюдения.

ГЛАВА 8. ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ I–IV СТАДИЙ

В данной главе изложены результаты анализа осложнений хирургического лечения и противоопухолевой лекарственной терапии первичного лечения 910 больных раком яичников всех стадий.

8.1 Осложнения хирургического лечения

Хирургические осложнения, оцененные по пятиступенчатой классификации осложнений Clavien-Dindo, представлены в таблице 90. Из 910 оперированных пациенток осложнения зарегистрированы у 194 больных (21,3 %). Большинство осложнений были I-II степени тяжести (14,6 %).

Таблица 90 – Распределение больных раком яичников I-IV стадий по степени тяжести послеоперационных осложнений (классификация Clavien-Dindo)

Класс	Всего (n = 910)	
	Число больных, n	Доля больных, %
I	52	5,7
II	81	8,9
III a	56	6,2
III b	2	0,2
IV	0	0
IV a	0	0
IV b	0	0
V	3	0,3
Всего осложнений	194	21,3

Отдельно оценены хирургические осложнения в группе первичных и интервальных циторедукций у больных раком яичников IIIС-IVВ стадий (таблица 91). В группе больных с ПЦР хирургические осложнения наблюдались достоверно чаще – 39,6 %, чем в группе больных с ИЦР – 29,8 % соответственно ($p = 0,024$).

Осложнения II класса, требующие лечения медикаментозными препаратами, в том числе переливание крови и общее парентеральное питание встречались достоверно чаще у больных с ПЦР по сравнению с больными, которым было проведено хирургическое лечение после неоадьювантной химиотерапии на 9,7 % ($p = 0,005$).

Таблица 91 – Распределение больных раком яичников III-IVB стадий по тяжести послеоперационных осложнений (классификация Clavien-Dindo)

Класс	Всего n = 467		ПЦР n = 316		ИЦР n = 151		p
	Число больных, n	Доля больных, %	Число больных, n	Доля больных, %	Число больных, n	Доля больных, %	
I	36	7,7	26	8,3	10	6,6	0,544
II	77	16,5	62	19,6	15	9,9	0,005
III a	53	11,3	34	10,8	19	12,6	0,580
III b	1	0,3	1	0,3	0	0	0,454
IV	0	0	0	0	0	0	-
IV a	0	0	0	0	0	0	-
IV b	0	0	0	0	0	0	-
V	3	0,6	2	0,6	1	0,7	0,399
Всего осложнений	170	36,4	125	39,6	45	29,8	0,024

Примечание: ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция

У больных с распространенным раком яичников при проведении ИЦР достоверно чаще на 2,1 % встречалось такое осложнение как гематома малого таза по сравнению с больными, которым была проведена ПЦР ($p = 0,043$). При этом интраоперационная гемотрасфузия требовалась чаще при выполнении ПЦР ($p = 0,002$). Частыми осложнениями у больных были серома послеоперационного шва: при ПЦР у 32 из 316 больных (10,1 %), при интервальной циторедукции у 19 из 151 больных (12,6 %), в равном количестве встречался инфаркт миокарда, послеоперационное кровотечение – 0,7 %. Летальность в течение 30 дней составила двое больных в группе ПЦР – 0,7 % и одна больная в группе ИЦР – 0,7 %. В целом частота ранних послеоперационных осложнений статистически не различалась между группами (Таблица 92).

Таблица 92 – Характеристика ранних послеоперационных осложнений

Признак	ПЦР n = 316		ИЦР n = 151		p*
	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	
Транзиторная ишемия головного мозга	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
Инфаркт миокарда	2	0,7 %	1	0,7 %	0,399
Стриктура мочеточника	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
Гематома малого таза	2	0,7 %	4	2,8 %	0,043
Лимфостаз нижних конечностей	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
Несостоятельность операционной раны	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
Влагалищно- прямокишечный свищ	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
ТЭЛА	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
Стресс язвы желудка	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
Лимфоцеле	1	0,3 %	0	0,0 %	0,454
Серома послеоперационного шва	32	10,1 %	19	12,6 %	0,365
Интраоперационная гемотрансфузия	54	17,1 %	11	7,3 %	0,002
Послеоперационное кровотечение	2	0,7%	0	0,0%	0,252
Летальность в течение 30 дней	2	0,7 %	1	0,7 %	0,399
Всего	39	12,3 %	15	9,9 %	0,392

Примечание: * — уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

8.2 Осложнения противоопухолевой лекарственной терапии

Оценка осложнений противоопухолевой лекарственной терапии проводилась по шкале токсичности (шкала токсичности, критерии NCI CTC версия 5.0, 2017 г.). У 853 из 910 больных (93,7 %) раком яичников I-IV стадий, которым проведена противоопухолевая лекарственная терапия были отмечены нежелательные явления различной степени выраженности. Часто отмечалась гематологическая токсичность, из них: лейкопения I-II степени токсичности наблюдалась у 710 из 853

больных (83,2 %), анемия I степени у 721 из 853 больных (84,5 %) и анемия II степени у 186 из 853 больных (21,8 %), тромбоцитопения I-II степени у 57 из 853 больных (6,3 %), лейкопения III-IV степени токсичности встречалась у 169 из 853 больных (18,6 %), анемия III-IV степени у 126 из 853 больных (13,8 %), тромбоцитопения III-IV степени у 3 из 853 больных (0,3 %). Частыми проявлениями гастроинтестинальной токсичности I-II степени были тошнота I степени – 784 из 853 больных (91,9 %), II степени – 452 из 853 больных (53,0 %) и рвота I степени – 479 из 853 больных (56,2 %) и II степени – 214 из 853 больных (25,1 %). Тошнота III степени встречалась у 112 из 853 больных (13,1 %), рвота III степени у 14 из 853 больных (1,6 %). Неврологическая токсичность встречалась у 59 из 853 больных (6,9 %) и в основном была представлена I степенью – 47 из 853 больных (5,5 %). Печеночная, кардиоваскулярная токсичность и инфекции встречались редко (Таблица 93).

Таблица 93 – Виды осложнений противоопухолевой лекарственной терапии у больных раком яичников I-IV стадий

Признак	Число пациентов n = 853	Доля пациентов, ^a %
Гематологическая		
Лейкопения I степени	543	63,7
Лейкопения II степени	167	19,6
Лейкопения III степени	102	12,0
Лейкопения IV степени	67	7,9
Анемия I степени	721	84,5
Анемия II степени	186	21,8
Анемия III степени	97	11,4
Анемия IV степени	29	3,4
Тромбоцитопения I степени	43	5,0
Тромбоцитопения II степени	14	1,6
Тромбоцитопения III степени	2	0,2
Тромбоцитопения IV степени	1	0,1
Гастроинтестинальная		
Тошнота I степени	784	91,9
Тошнота II степени	452	53,0
Тошнота III степени	112	13,1
Рвота I степени	479	56,2
Рвота II степени	214	25,1

Продолжение таблицы 93

Признак	Число пациентов n = 853	Доля пациентов, ^a %
Рвота III степени	14	1,6
Рвота IV степени	0	0
Кишечная непроходимость	1	0,1
Диарея I степени	18	2,1
Диарея II степени	2	0,2
Диарея III степени	0	0
Диарея IV степени	1	0,1
Печеночная		
Печеночная токсичность I степени	26	3,0
Печеночная токсичность II степени	15	1,8
Печеночная токсичность III степени	4	1,5
Печеночная токсичность IV степени	0	0
Почечная		
Лекарственная нефропатия	12	1,4
Аллергические реакции		
Аллергия	1	0,1
Кардиоваскулярная		
Повышение АД I степени	7	0,8
Повышение АД II степени	4	1,5
Повышение АД III степени	5	0,6
Повышение АД IV степени	4	1,5
Инфаркт миокарда	0	0
Инфекции		
Нагноение в месте установленной порт-системы	1	0,1
Неврологическая		
Полинейропатия I степени	47	5,5
Полинейропатия II степени	10	1,2
Полинейропатия III степени	2	0,2
Полинейропатия IV степени	0	0
Гриппоподобный синдром		
Артралгия I степени	0	0
Артралгия II степени	3	0,4
Артралгия III степени	1	0,1
Миалгия I степени	0	0
Миалгия II степени	2	0,2
Миалгия III степени	1	0,1
Другие осложнения		
Носовые кровотечения	2	0,2

Примечание: ^a – Сумма не равна 100,0 %, т. к. у части пациентов имеется несколько вариантов нежелательных явлений.

8.3 Заключение

Таким образом, подводя итоги по главе, посвященной оценке частоты осложнений можно отметить, что после первичного хирургического

вмешательства большинство осложнений были I-II степени и встречались у 194 из 910 больных (21,3 %). В процессе первичного лечения рака яичников I-IV стадий частыми осложнениями противоопухолевой лекарственной терапии были: гематологическая, гастроинтестинальная и неврологическая токсичность I-II степени. Не получено статистически значимых различий в частоте осложнений хирургического лечения у больных с распространенным раком яичников при ПЦР и ИЦР. Только два вида хирургических осложнений были значимыми у больных с ПЦР и после неoadьювантной химиотерапии: гематома малого таза встречалось достоверно чаще на 2,1 % у больных после ИЦР, интраоперационная гемотрансфузия требовалась чаще при выполнении ПЦР.

ГЛАВА 9. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

В данной главе подробно проанализировано лечение первого рецидива. Представлены результаты ОВ и ВБП в зависимости от влияния клинико-морфологических факторов и методов лечения. На основании имеющихся данных выполнена сравнительная эффективность лечения больных с первым рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала и тактики лечения.

9.1 Клиническая характеристика больных

Из 910 больных раком яичников, включенных в исследование, прогрессирование возникло у 446 больных (49,0 %). Медиана возраста больных составила 55,5 года. У большинства больных (409 из 446 больных – 91,7 %) состояние по шкале ECOG 0-1. Наиболее чаще рецидив наблюдался у больных с III-IV стадией заболевания, с гистологическим типом опухоли – серозная карцинома high grade. Первичная циторедукция в полном объеме выполнена у 150 из 446 больных (33,6 %), в оптимальном – у 8 из 446 больных (1,8 %), в неоптимальном – у 123 из 446 больных (27,6 %). Интервальная циторедукция в полном объеме выполнена у 12 из 446 больных (2,7 %), в оптимальном – у 2 из 446 больных (0,4 %), в неоптимальном у 109 из 446 больных (24,4 %). Данные об оптимальности циторедуктивной операции отсутствовали у 42 из 446 больных (9,5 %). Рецидив был платиночувствительным у 299 из 446 больных (67,0 %), платинорезистентным у 127 из 446 больных (28,5 %) и платинорефрактерным у 20 из 446 больных (4,5 %). Медиана бесплатинового интервала составила 13,0 мес. (Таблица 94).

Таблица 94 – Клиническая характеристика больных с рецидивом рака яичников

Характеристика	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
Медиана возраста – 55,5 [48,0;64,0] года		
ECOG статус до начала лечения		
0–1	409	91,7
2–3	37	8,3

Продолжение таблицы 94

Характеристика	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
Стадия		
I	72	16,1
II	32	7,2
III	253	56,7
IV	89	20
Гистологический тип		
Серозная карцинома high-grade	332	74,4
Серозная карцинома low-grade	54	12,1
Серозная карцинома без указания степени злокачественности	50	11,2
Другие типы	10	2,3
Статус мутаций в генах BRCA1/2		
Обследованы	222	49,8
Не обследованы	224	50,2
Мутации в генах BRCA1/2	68	30,6
Мутаций нет	154	69,4
Первичная циторедукция		
Полная*	150	33,6
Оптимальная	8	1,8
Неоптимальная	123	27,6
Нет данных	39	8,8
Интервальная циторедукция		
Полная	12	2,7
Оптимальная	2	0,4
Неоптимальная	109	24,4
Нет данных	3	0,7
Бесплатиновый интервал		
Прогрессирование на 1 линии или в течение 1 мес. после (платинорефрактерный)	20	4,5
<6 мес. (платинорезистентный)	127	28,5
6–12 мес. (платиночувствительный)	84	18,8
≥12 мес	215	48,2
Медиана бесплатинового интервала, мес.	13,0 (0,0–240,0)	

Примечание: * – включены больные с IA-IIA стадией

9.2 Выживаемость больных с рецидивом рака яичников

Проанализирована ОВ и ВБП больных с первым рецидивом рака яичников, в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: стадии по классификации FIGO, гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2.

В данной группе за период диспансерного наблюдения у 446 из 910 больных

(49,0 %) выявлено прогрессирование заболевания: при I стадии у 72 из 303 больных (23,8 %), при II стадии у 32 из 76 больных (42,1 %), при III стадии у 253 из 407 больных (62,2 %), при IV стадии у 89 из 124 больных (71,8 %). Всего умерли 313 из 910 больных (34,4 %), из них при I стадии – 46 из 303 больных (15,2 %), при II стадии – 20 из 76 больных (26,3 %), при III стадии – 184 из 407 больных (45,2 %) и при IV стадии 63 из 124 больных (50,8 %).

Максимальную группу составили пациентки с платиночувствительным рецидивом – 63,5 % (283 из 446 больных), у 24,6 % пациенток (110 из 446 больных) рецидив был платинорезистентный и у 11,9 % пациенток (53 из 446 больных) наблюдался платинорефрактерный рецидив. Статистически достоверно ОВ и ВБП различались между тремя группами пациенток и были максимальной в группе больных с платиночувствительным рецидивом, медиана ПЖ – $70,0 \pm 4,8$ мес., 5-летняя ОВ – $55,8 \pm 3,2$ %, медиана ВБП – $26,0 \pm 1,2$ мес., 5-летняя ВБП – $15,2 \pm 2,1$ % (Таблицы 95, 96; Рисунки 74, 75).

Таблица 95 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Вид рецидива	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Платинорефрактерный (1)	53	$7,0 \pm 4,5$	$12,0 \pm 1,1$	< 0,001 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (2;3)	С
Платинорезистентный (2)	110	$15,3 \pm 3,8$	$23,0 \pm 1,5$		0,5 (0,4-0,7)
Платиночувствительный (3)	283	$55,8 \pm 3,2$	$70,0 \pm 4,8$		0,2 (0,1-0,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Таблица 96 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Вид рецидива	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Платинорефрактерный (1)	53	0,0	$8,0 \pm 0,9$	0,002 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (2;3)	С
Платинорезистентный (2)	110	0,0	$11,0 \pm 0,3$		0,7 (0,5-0,9)
Платиночувствительный (3)	283	$15,2 \pm 2,1$	$26,0 \pm 1,2$		0,1 (0,1-0,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

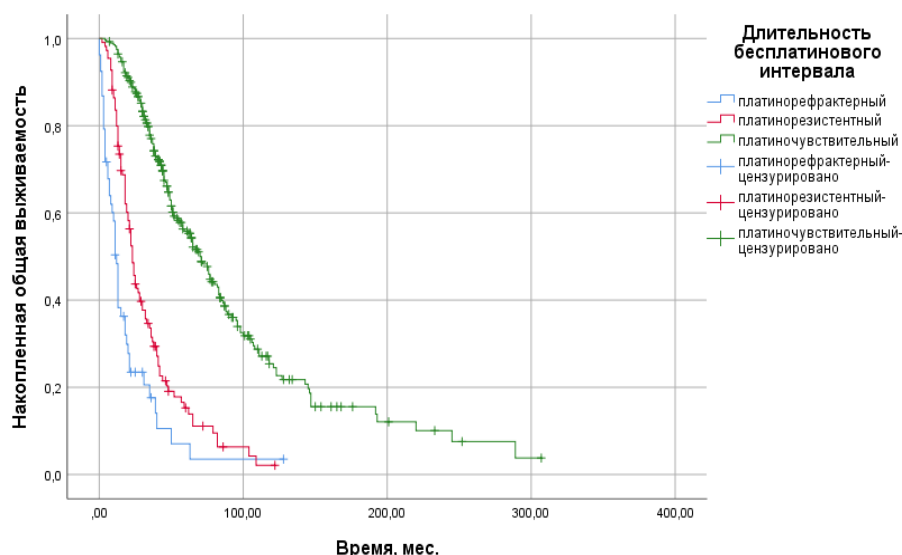


Рисунок 74 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

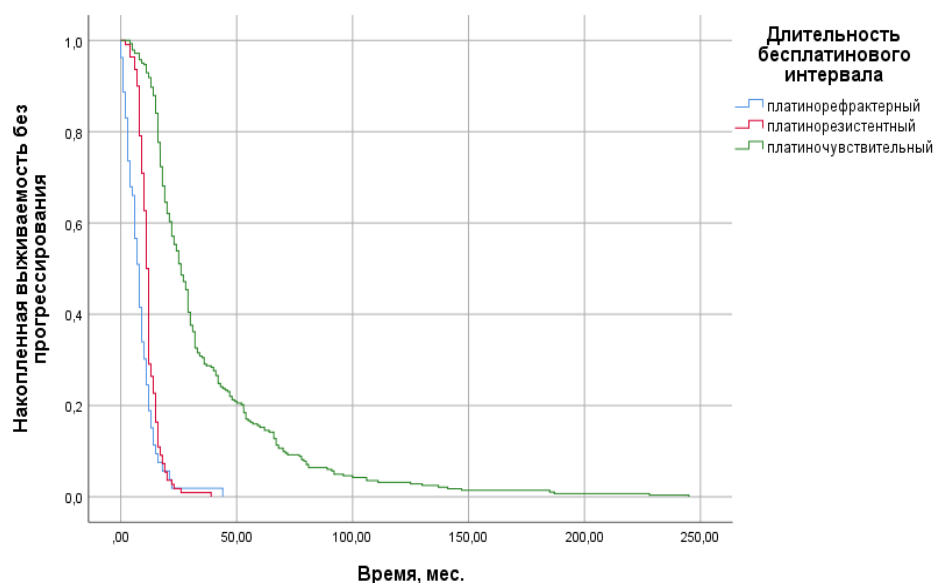


Рисунок 75 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Также нами проанализирована ОВ и ВБП в группах больных, распределенных с учетом бесплатинового интервала на 3 группы: $< 6,0$ мес., $6,0-12,0$ мес. и $\geq 12,0$ мес. При увеличении длительности бесплатинового интервала наблюдается достоверно выше ОВ и ВБП в сформированных группах (Таблицы 97, 98; Рисунки 76, 77).

Таблица 97 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
< 6,0 мес. (1)	147	11,7 $\pm$ 3,1	19,0 $\pm$ 1,7	< 0,001 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (2;3)	С
6,0-12,0 мес. (2)	84	20,7 $\pm$ 5,3	37,0 $\pm$ 3,4		0,5 (0,4-0,7)
$\geq$ 12,0 мес. (3)	215	65,3 $\pm$ 3,5	83,0 $\pm$ 4,3		0,2 (0,2-0,3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

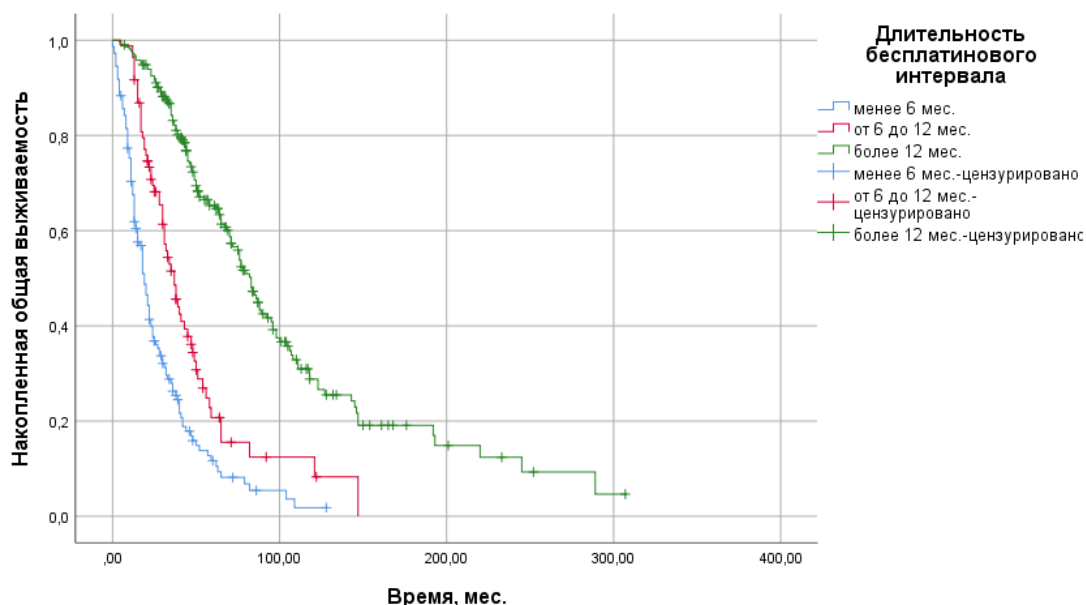


Рисунок 76 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Таблица 98 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
< 6,0 мес. (1)	147	0,0 $\pm$ 0,0	10,0 $\pm$ 0,5	< 0,001 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (2;3)	С
6,0-12,0 мес. (2)	84	0,0 $\pm$ 0,0	16,0 $\pm$ 0,3		0,5 (0,3-0,6)
$\geq$ 12,0 мес. (3)	215	20,0 $\pm$ 2,7	30,0 $\pm$ 0,8		0,1 (0,1-0,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

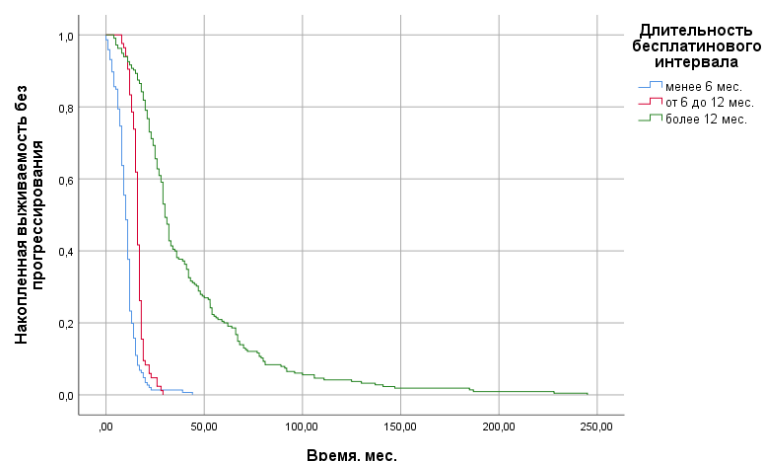


Рисунок 77 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Соответственно значимые различия были получены в отношении ОВ и ВБП при распределении больных на две группы с учетом длительности бесплатинового интервала: $< 6,0$ мес. и $\geq 6,0$ мес., преимущества наблюдались у больных, которых рецидив случился позже 6,0 мес. ($p < 0,001$) (Таблицы 99, 100; Рисунки 78, 79).

Таблица 99 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
$< 6,0$ мес. (1)	147	$11,7 \pm 3,1$	$19,0 \pm 1,7$	$< 0,001$	C
$\geq 6,0$ мес. (2)	299	$53,8 \pm 3,1$	$65,0 \pm 5,5$		0,3 (0,2-0,3)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

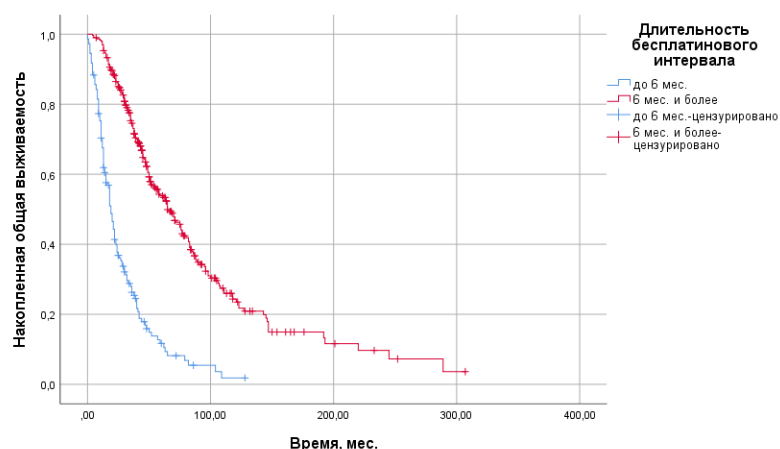


Рисунок 78 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Таблица 100 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
< 6,0 мес. (1)	147	0,0 $\pm$ 0,0	10,0 $\pm$ 0,5	< 0,001	C
$\geq$ 6,0 мес. (2)	299	14,4 $\pm$ 2,0	25,0 $\pm$ 1,3		0,1 (0,1-0,2)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

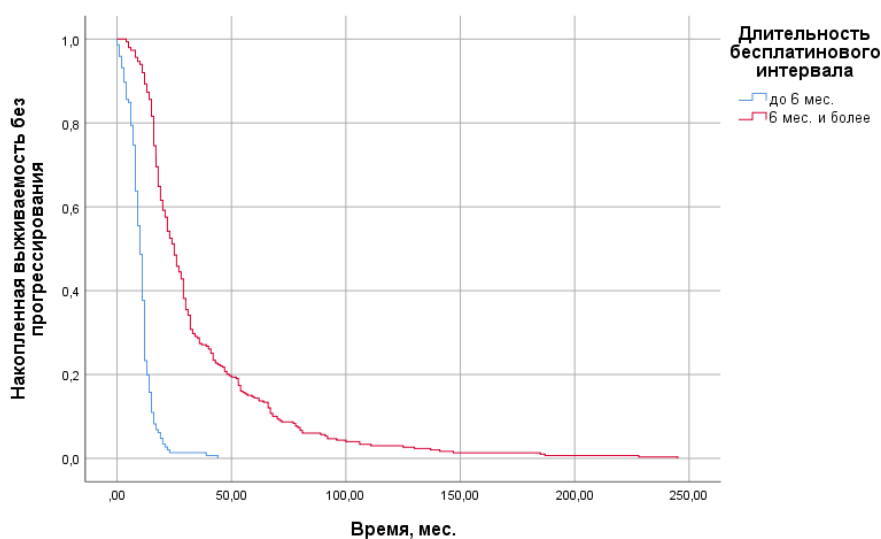


Рисунок 79 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

При анализе ОВ и ВБП у больных с рецидивом рака яичников в зависимости от стадии, достоверно хуже ОВ и ВБП у больных с распространенной болезнью (Таблицы 101, 102; Рисунки 80, 81).

Таблица 101 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от стадии заболевания

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
I (1)	72	58,5 $\pm$ 6,1	76,0 $\pm$ 10,6	0,769 (1;2) 0,001 (1;3)	C
II (2)	32	54,3 $\pm$ 9,5	65,0 $\pm$ 19,2	0,001 (1;4) 0,058 (2;3) 0,044 (2;4)	

Продолжение таблицы 101

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
III (3)	253	36,7 $\pm$ 3,3	43,0 $\pm$ 3,7	0,318 (3;4)	1,7 (1,2-2,3)
IV (4)	89	31,4 $\pm$ 5,4	35,0 $\pm$ 3,5		1,9 (1,3-2,8)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

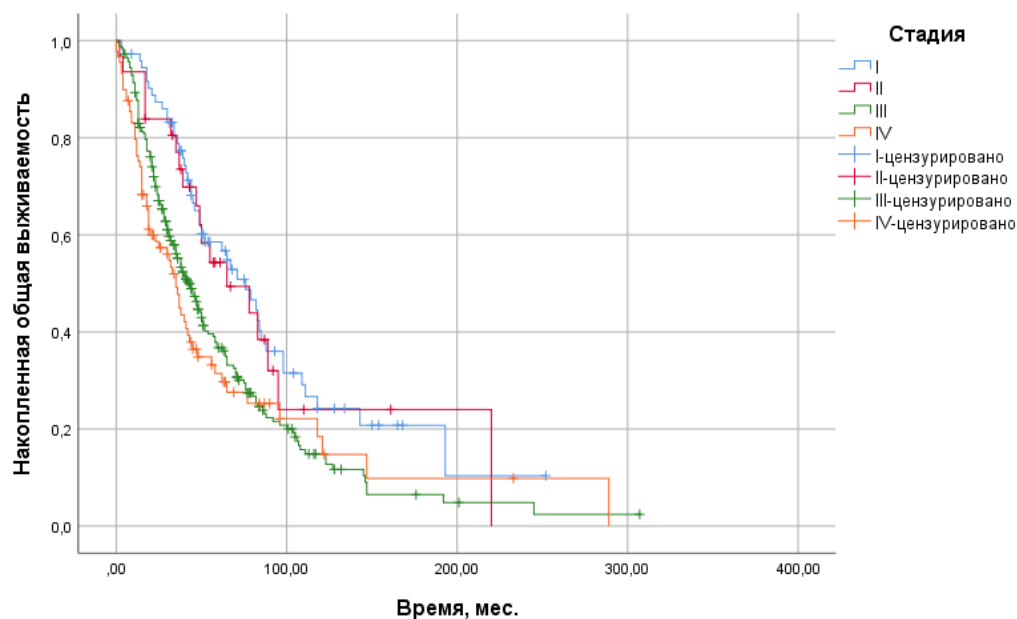


Рисунок 80 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников
в зависимости от стадии заболевания

Таблица 102 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака
яичников с учетом стадии заболевания

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
I (1)	72	19,4 $\pm$ 4,7	29,0 $\pm$ 3,2	0,500 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (1;4) 0,004 (2;3) 0,011 (2;4) 0,957 (3;4)	C
II (2)	32	12,9 $\pm$ 6,0	29,0 $\pm$ 4,4		1,1 (0,7-1,8)
III (3)	253	6,7 $\pm$ 1,6	16,0 $\pm$ 0,3		1,9 (1,5-2,5)
IV (4)	89	6,7 $\pm$ 2,7	16,0 $\pm$ 1,3		1,9 (1,4-2,6)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

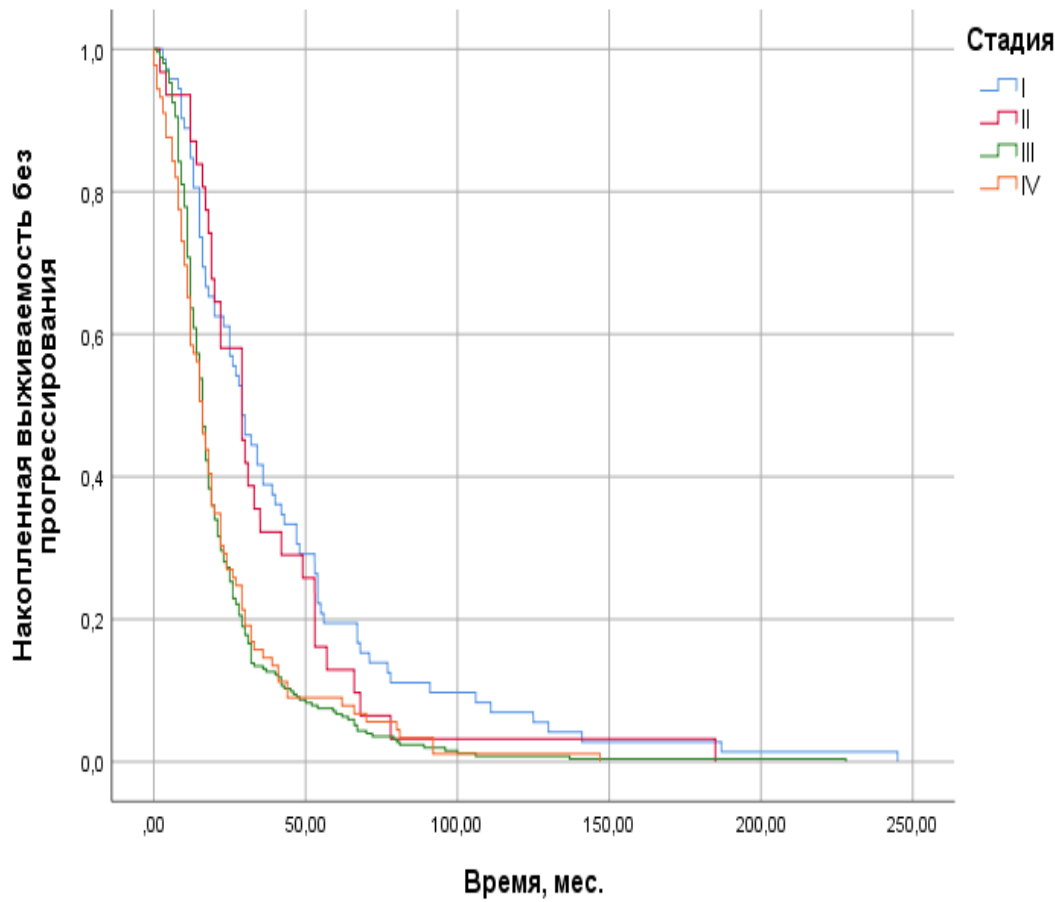


Рисунок 81 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников с учетом стадии заболевания

У больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли достоверно ниже ОВ наблюдалась у больных с муцинозной карциномой, медиана ПЖ составила $4,0 \pm 0,43$ мес., 5-летняя ОВ – 0,0 %, по сравнению с больными другими гистологическими типами опухоли. У больных серозной карциномой high-grade наблюдается тенденция к увеличению ОВ, медиана ПЖ – $49,0 \pm 2,4$ мес., 5-летняя ОВ – $41,4 \pm 3,0$ %, по сравнению с больными серозной карциномой low-grade (Таблица 103, Рисунок 82). Различия в ВБП наблюдались только между больными серозной карциномой high-grade, медиана ВБП – $17,0 \pm 0,6$ мес., 5-летняя ВБП – $7,3 \pm 1,4$ % и была ниже, чем у больных серозной карциномой без указания степени злокачественности, медиана ВБП – $26,0 \pm 3,5$ мес., 5-летняя ВБП – $26,5 \pm 6,3$ % (Таблица 104, Рисунок 83).

Таблица 103 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома low- grade (1)	55	33,8 $\pm$ 6,9	39,0 $\pm$ 4,5	0,133 (1;2) 0,096 (1;3) 0,869 (1;4)	0,6 (0,2-2,6)
Серозная карцинома high- grade (2)	331	41,4 $\pm$ 3,0	49,0 $\pm$ 2,4	< 0,001 (1;5) 0,683 (1;6) 0,273 (2;3) 0,531 (2;4)	0,5 (1,1-2,0)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	50	48,2 $\pm$ 7,2	51,0 $\pm$ 17,2	< 0,001 (2;5) 0,264 (2;6) 0,412 (3;4)	0,4 (0,1-1,7)
Эндометриодная карцинома (4)	4	50,0 $\pm$ 25,0	22,0 $\pm$ 22,7	< 0,001 (3;5) 0,311 (3;6)	0,7 (0,1-4,2)
Муцинозная карцинома (5)	4	0,0	4,0 $\pm$ 0,43	0,007 (4;5) 0,786 (4;6)	9,4 (1,7-52,9)
Светлоклеточная карцинома (6)	2	0,0	23,0 $\pm$ 0,0	0,045 (5;6)	C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

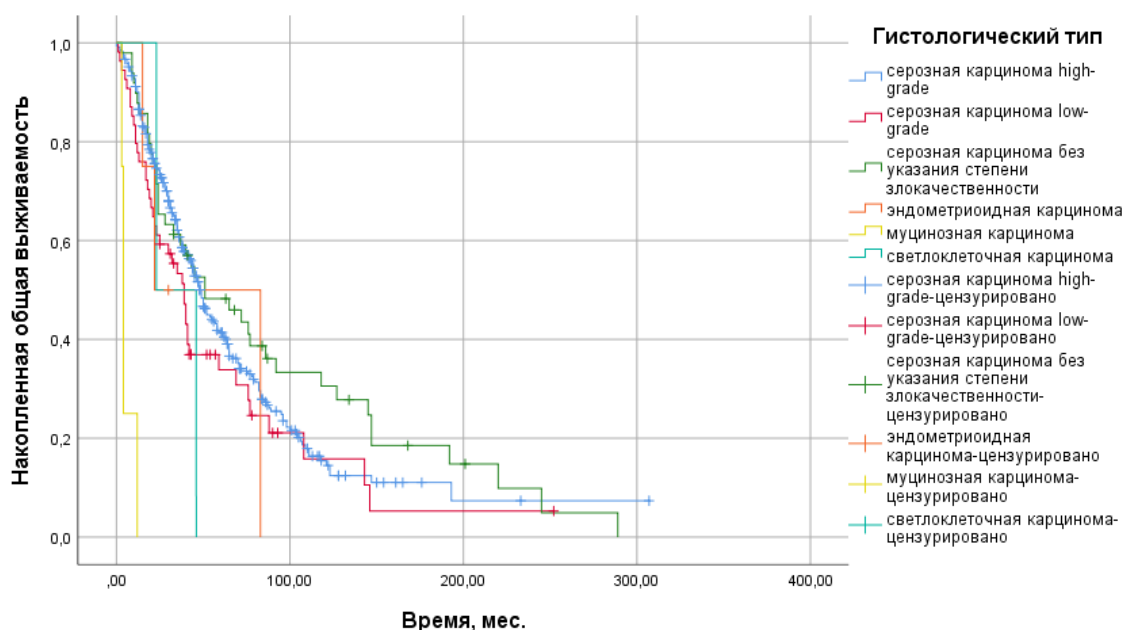


Рисунок 82 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Таблица 104 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома low-grade (1)	55	11,1 $\pm$ 4,3	17,0 $\pm$ 2,1	0,222 (1;2) 0,141 (1;3)	0,6 (0,1-2,5)
Серозная карцинома high-grade (2)	331	7,3 $\pm$ 1,4	17,0 $\pm$ 0,6	0,834 (1;4) 0,202 (1;5)	0,7 (0,2-2,95)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	50	26,5 $\pm$ 6,3	26,0 $\pm$ 3,5	0,546 (1;6) 0,001 (2;3) 0,926 (2;4) 0,311 (2;5)	0,4 (0,1-1,8)
Эндометриодная карцинома (4)	4	0,0	15,0 $\pm$ 11,5	0,644 (2;6) 0,457 (3;4)	0,7 (0,1-3,8)
Муцинозная карцинома (5)	4	0,0	4,0 $\pm$ 4,5	0,089 (3;5) 0,288 (3;6)	1,2 (0,2-6,5)
Светлоклеточная карцинома (6)	2	0,0	5,0 $\pm$ 0,0	0,519 (4;5) 0,321 (4;6) 0,951 (5;6)	C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

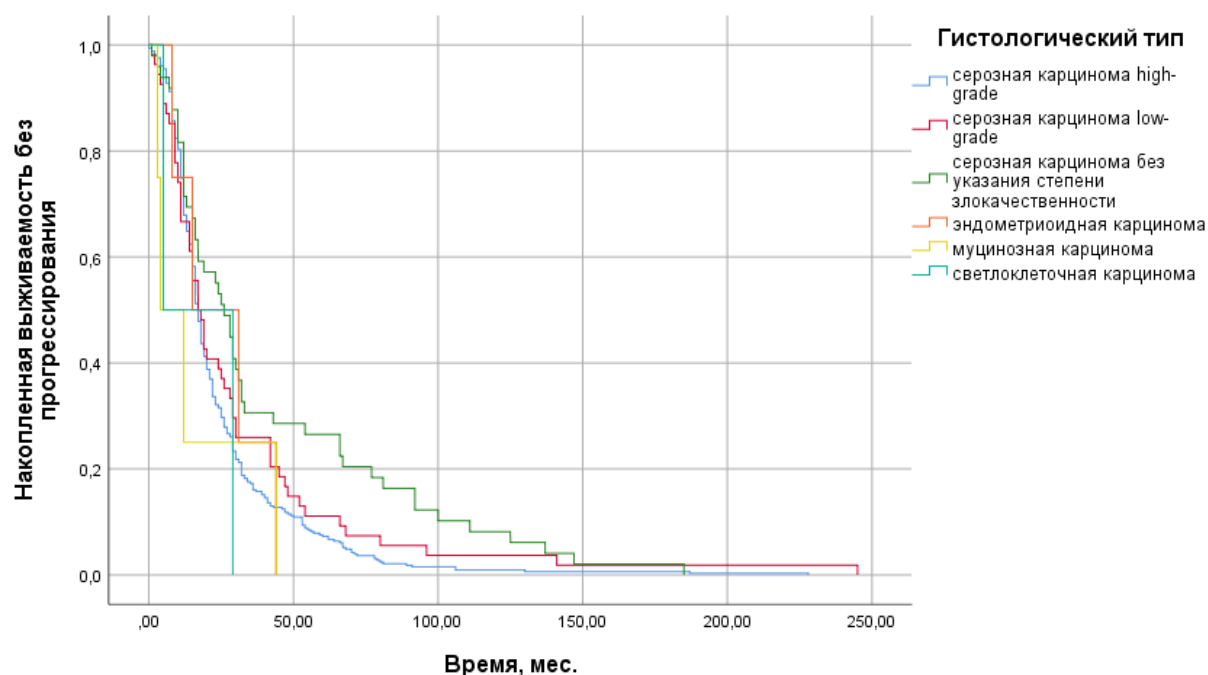


Рисунок 83 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

У больных с наличием мутации в генах BRCA1/2 наблюдались достоверные преимущества в ОВ и ВБП, медиана ПЖ составила $80,0 \pm 13,8$ мес., 5-летняя ОВ – $68,8 \pm 6,5$ % и медиана ВБП – $22,0 \pm 1,5$ мес., 5-летняя ВБП – $11,8 \pm 3,9$ %, по сравнению с больными у которых мутаций в гене не выявлено, медиана ПЖ – $45,0 \pm 4,8$ мес., 5-летняя ОВ – $37,4 \pm 4,4$ % и медиана ВБП – $16,0 \pm 0,7$ мес., 5-летняя ВБП – $5,2 \pm 1,8$ % ($p < 0,001$; OR = 0,5: 95 % ДИ 0,3-0,7 и $p = 0,003$; OR = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9) (Таблицы 105, 106; Рисунки 84, 85).

Таблица 105 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутации BRCA1/2	68	$68,8 \pm 6,5$	$80,0 \pm 13,8$	< 0,001	0,5 (0,3-0,7)
Мутации нет	154	$37,4 \pm 4,4$	$45,0 \pm 4,8$		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

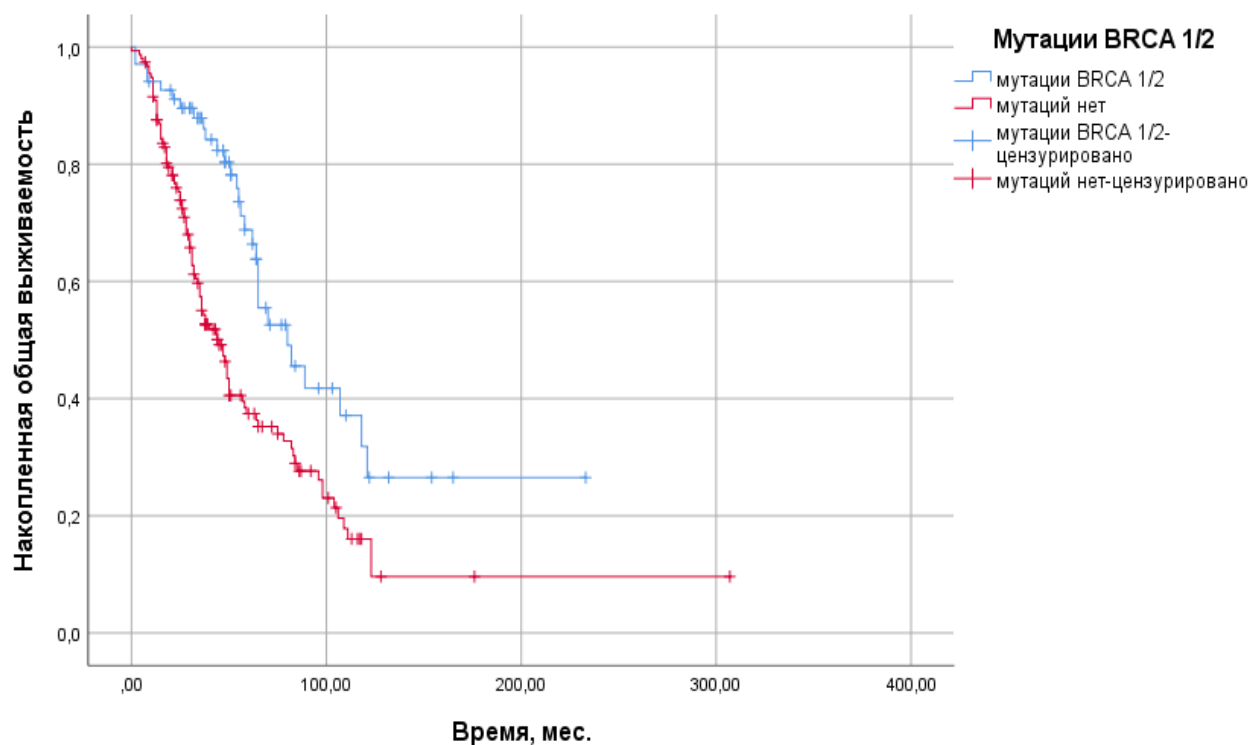


Рисунок 84 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Таблица 106 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутации BRCA1/2	68	11,8 $\pm$ 3,9	22,0 $\pm$ 1,5	0,003	0,7 (0,5-0,9)
Мутаций нет	154	5,2 $\pm$ 1,8	16,0 $\pm$ 0,7		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

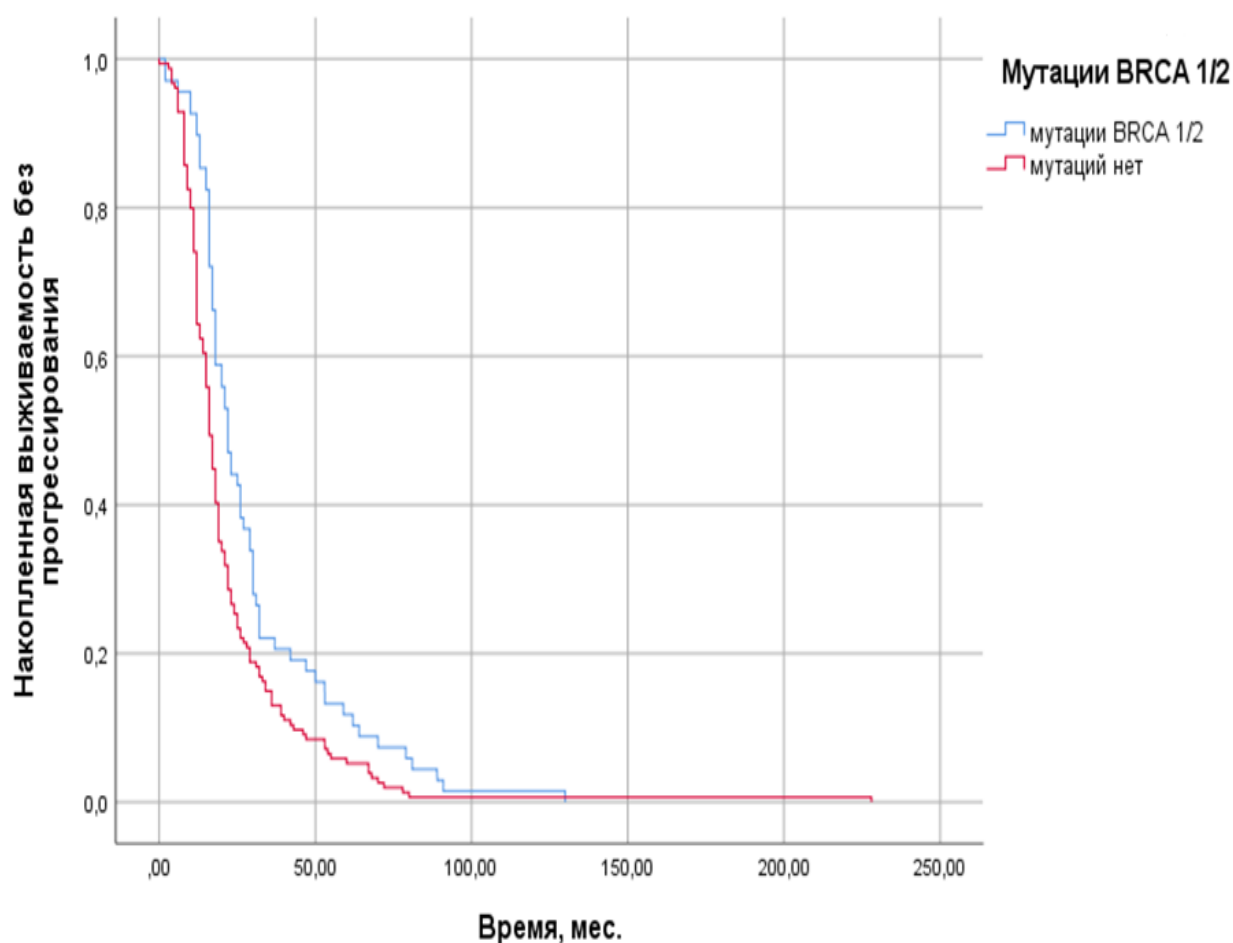


Рисунок 85 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Мы также проанализировали частоту рецидивов с учетом длительности платинового интервала в зависимости от сроков хирургического лечения. У больных с ПЦР вне зависимости от оптимальности частота платиночувствительных рецидивов выше на 12,9 %, по сравнению с больными,

которым выполнена интервальная циторедукция в любом объеме ($p < 0,001$) (Таблица 107).

Таблица 107 – Частота рецидивов больных раком яичников с учетом длительности бесплатинового интервала в зависимости от сроков хирургического лечения

Фактор	Первичная циторедукция (317/750/42,2 %)		Интервальная циторедукция (129/160/80,6 %)		p
	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	
Платинорефрактерный (1)	38	12,0	15	11,6	0,011
Платинорезистентный (2)	66	20,8	44	34,1	0,398
Платиночувствительный (3)	213	67,2	70	54,3	< 0,001

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

В зависимости от сроков хирургического вмешательства частота платиночувствительных рецидивов у больных раком яичников III-IVB стадий выше у больных с ПЦР на 11,3 %, чем у больных с ИЦР (Таблица 108).

Таблица 108 – Частота рецидивов больных раком яичников III-IVB стадий с учетом длительности бесплатинового интервала в зависимости от сроков хирургического лечения

Фактор	Первичная циторедукция (195/320/60,9 %)		Интервальная циторедукция (121/126/96 %)		p
	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	
Платинорефрактерный (1)	30	15,4	20	16,5	0,385
Платинорезистентный (2)	53	27,2	44	36,4	0,053
Платиночувствительный (3)	112	57,4	57	47,1	0,045

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

Таким образом, чем позже случается рецидив у больных раком яичников, тем лучше прогноз общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. При исходно распространенной стадии заболевания выживаемость больных хуже, чем у больных с начальными стадиями рака яичников. При серозной карциноме high-

grade и редких гистологических типах рака яичников, таких как муцинозная и светлоклеточная карциномы, общая выживаемость ниже, чем при серозной карциноме low-grade и серозной карциноме без указания степени злокачественности.

9.3 Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников (однофакторный анализ)

Из 446 больных с рецидивом рака яичников 90 больных (20,2 %) не получали лечение по причине отказа или ухудшения состояния. Однофакторный анализ проведен для 356 больных, которые получили лечение по поводу рецидива. Проанализирована ОВ и ВБП больных с первым рецидивом рака яичников, в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: длительности бесплатинового интервала, стадии по классификации FIGO, гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2). Для таких факторов как: вариант лечения рецидива (комплекс хирургического вмешательства с противоопухолевой лекарственной терапией или только противоопухолевая лекарственная терапия), числа и локализации рецидивных опухолей, сроков и оптимальности первичного хирургического лечения анализировалась ОВ2 и ВБП2.

На долю больных с платиночувствительным рецидивом пришлось 248 из 356 больных (69,7 %), с платинорезистентным рецидивом – 87 из 356 больных (24,4 %) и с платинорефрактерным рецидивом – 21 из 356 больных (5,9 %). Статистически достоверно ОВ различались между группой больных с платинорезистентным и платиночувствительным рецидивом – медиана ПЖ при платиночувствительном рецидиве была выше на 45,0 мес., 5-летняя ОВ – выше на 42,3 %, чем у пациенток с платинорезистентным рецидивом ($p < 0,001$). Достоверные различия определены и пациенток с платинорефрактерным и платиночувствительным рецидивом и были выше у пациенток с платиночувствительным рецидивом: медиана ПЖ на 43,0 мес. и 5-летняя ОВ – на 17,0 % ($p < 0,001$) (Таблица 109, Рисунок 86).

Таблица 109 – Общая выживаемость больных с рецидивом раком яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Вид рецидива	n	%	5-летняя выживаемос ть, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Платинорефрактерный (1)	21	5,9	18,7 $\pm$ 11,5	30,0 $\pm$ 9,7	0,876 (1;2)	С
Платинорезистентный (2)	87	24,4	19,4 $\pm$ 4,7	35,0 $\pm$ 3,9	< 0,001 (1;3)	1,1 (0,6-2,0)
Платиночувствительный (3)	248	69,7	61,7 $\pm$ 3,4	80,0 $\pm$ 5,0	< 0,001 (2;3)	0,3 (0,2-0,5)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

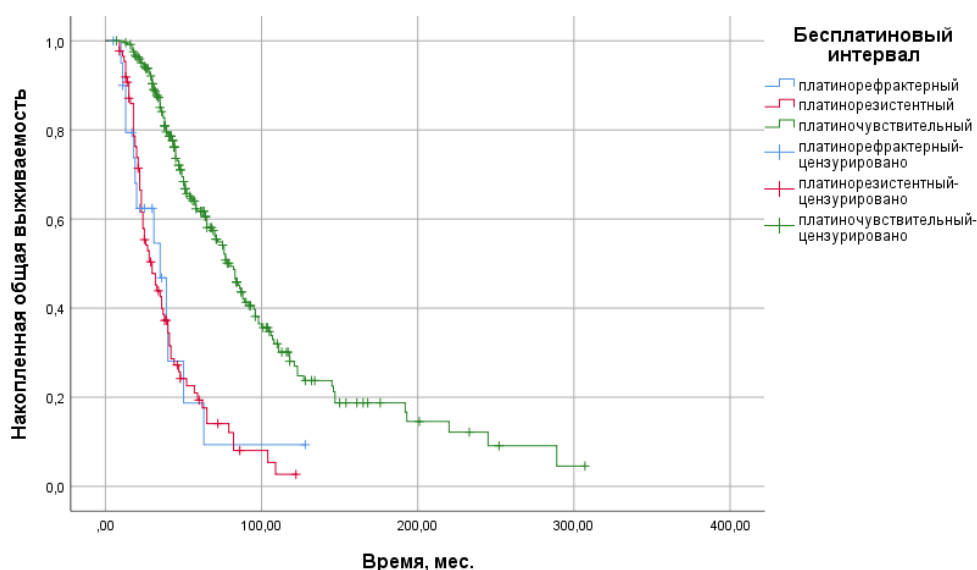


Рисунок 86 – Общая выживаемость больных с рецидивом раком яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Анализ ВБП демонстрирует закономерность, чем больше бесплатиновый интервал, тем выше ВБП ($p < 0,001$) (Таблица 110, Рисунок 87).

Таблица 110 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Вид рецидива	n	5-летняя выживаемость , % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Платинорефрактерный (1)	21	0,0 $\pm$ 0,0	9,0 $\pm$ 0,6	0,007 (1;2)	С
Платинорезистентный (2)	87	0,0 $\pm$ 0,0	12,0 $\pm$ 0,27	< 0,001 (1;3)	0,5 (0,3-0,8)
Платиночувствительный (3)	248	15,3 $\pm$ 2,3	26,0 $\pm$ 1,24	< 0,001 (2;3)	0,8 (0,1-0,2)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

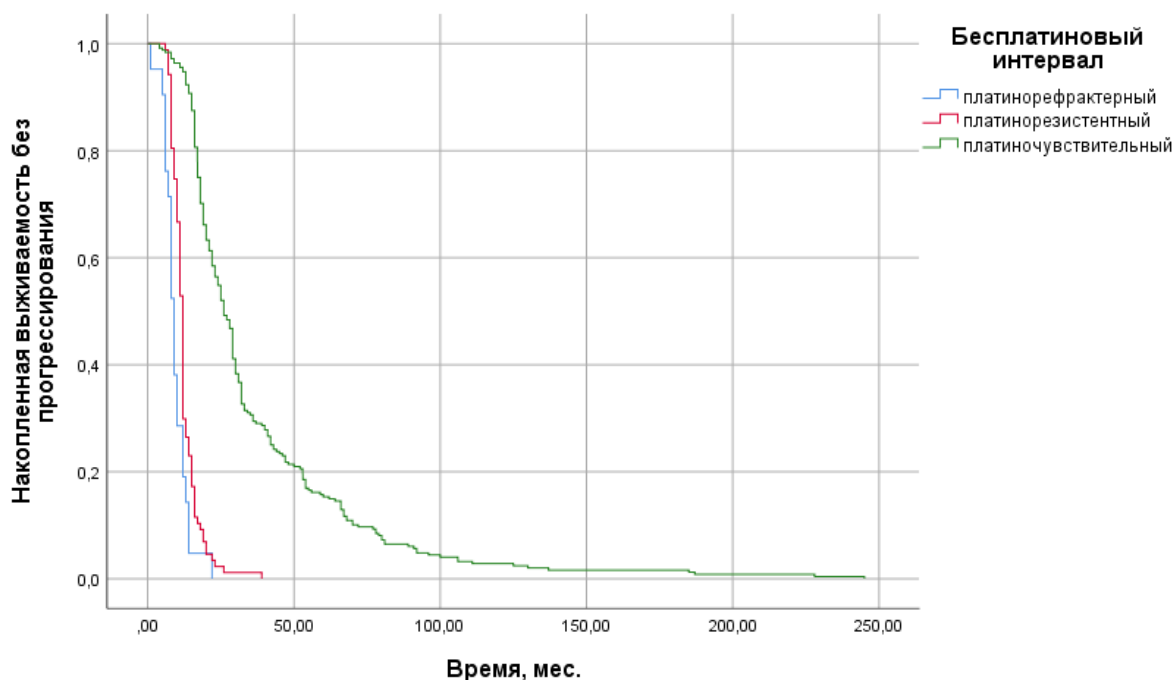


Рисунок 87 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала

У больных с исходно распространенной стадией болезни достоверно ниже была ОВ, относительно больных с первой стадией рака яичников (Таблица 111, Рисунок 88). При анализе ВБП у больных начальными стадиями рака яичников отмечаются достоверные преимущества по сравнению с больными с III и IV стадиями заболевания (Таблица 112, Рисунок 89).

Таблица 111 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от стадии заболевания

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
I (1)	60	65,3 $\pm$ 6,5	84,0 $\pm$ 4,2	0,825 (1;2) 0,003 (1;3) 0,025 (1;4) 0,082 (2,3) 0,174 (2,4) 0,836 (3,4)	0,6 (0,4-0,9)
II (2)	26	60,0 $\pm$ 10,6	83,0 $\pm$ 13,3		0,6 (0,3-1,1)
III (3)	206	45,3 $\pm$ 3,9	52,0 $\pm$ 5,4		0,9 (0,7-1,4)
IV (4)	64	37,3 $\pm$ 7,1	43,0 $\pm$ 8,6		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

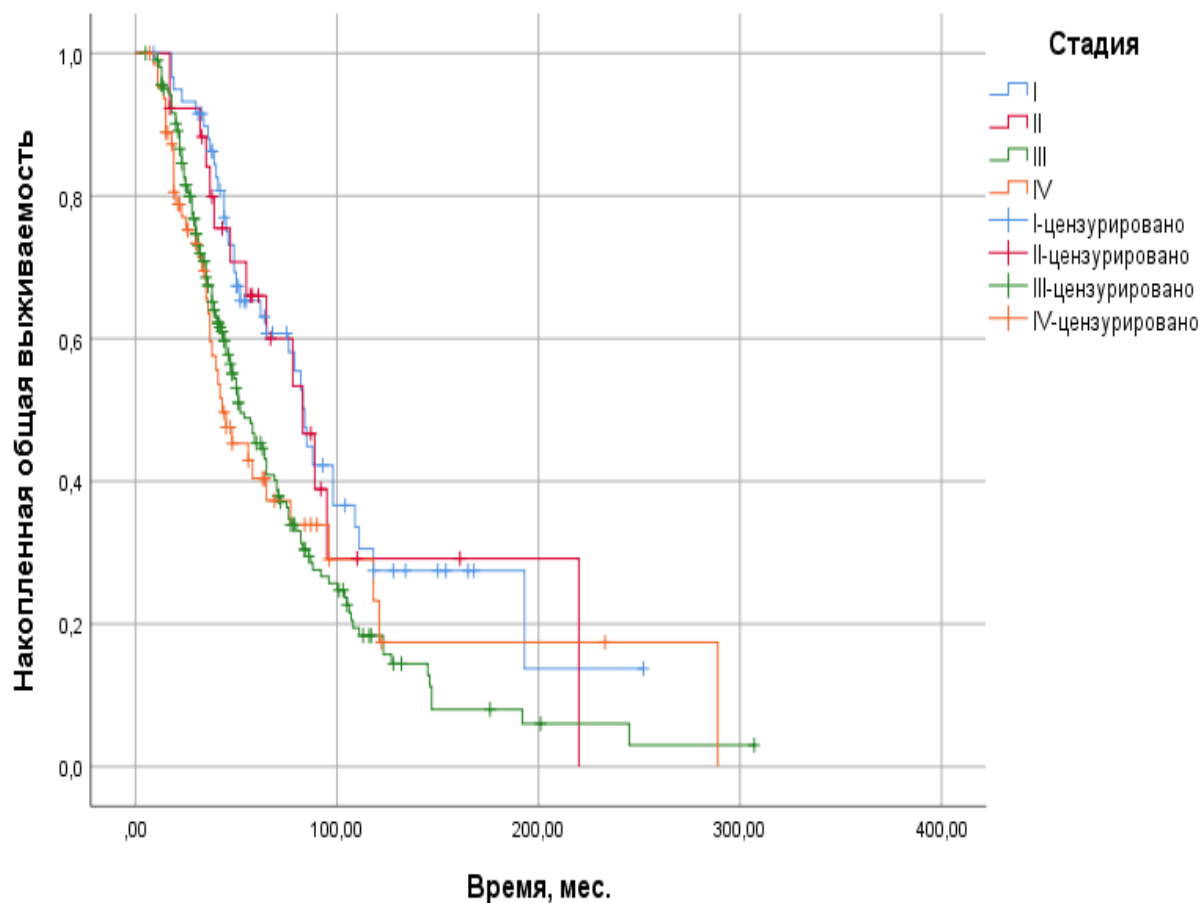


Рисунок 88 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от стадии заболевания

Таблица 112 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от стадии заболевания

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
I (1)	60	18,3 $\pm$ 5,0	29,0 $\pm$ 3,9	0,617 (1;2) < 0,001 (1;3) 0,001(1;4) 0,013 (2;3) 0,024 (2;4) 0,983 (3;4)	0,5 (0,4-0,8)
II (2)	26	15,4 $\pm$ 7,1	29,0 $\pm$ 4,1		0,6 (0,4-0,9)
III (3)	206	8,3 $\pm$ 1,9	17,0 $\pm$ 0,6		0,9 (0,7-1,3)
IV (4)	64	7,8 $\pm$ 3,4	18,0 $\pm$ 1,3		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

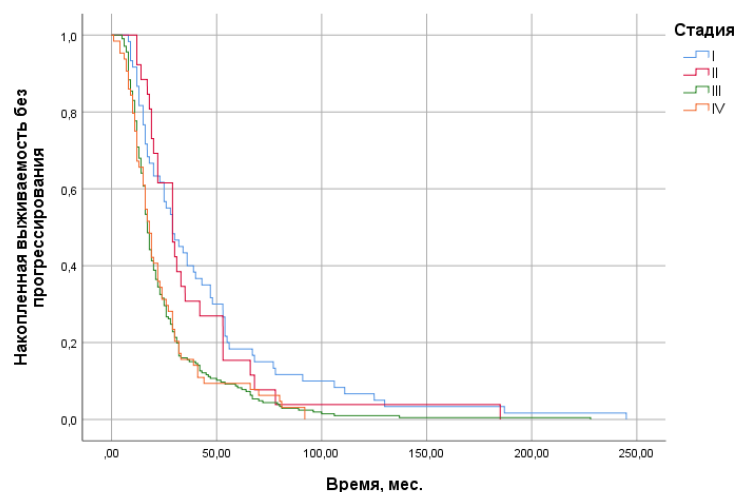


Рисунок 89 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от стадии заболевания

Гистологический тип рака яичников не оказывал статистически значимого влияния на ОВ, но статистически значимо влиял на ВБП только у больных серозной карциномой high-grade и был достоверно ниже, медиана ВБП – $18,0 \pm 0,8$ мес., 5-летняя ВБП – $7,7 \pm 1,6$ %, по сравнению с больными, у которых не указана степень злокачественности опухоли, медиана ВБП – $28,0 \pm 2,7$ мес., 5-летняя ВБП – $28,6 \pm 7,0$ % ($p = 0,001$) (Таблицы 113, 114; Рисунки 90, 91).

Таблица 113 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома low-grade (1)	35	$49,3 \pm 9,3$	$59,0 \pm 16,5$	0,873 (1;2) 0,691 (1;3) 0,657 (1;4) 0,636 (1;5) 0,446 (2;3) 0,619 (2;4) 0,456 (2;5) 0,579 (3;4) 0,524 (3;5) 0,705 (4;5)	0,5 (0,1-3,6)
Серозная карцинома high-grade (2)	275	$49,1 \pm 3,4$	$58,0 \pm 4,2$		0,5 (0,1-3,8)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	42	$51,2 \pm 7,9$	$72,0 \pm 15,5$		0,4 (0,1-3,2)
Эндометриодная карцинома (4)	3	$66,7 \pm 27,2$	$83,0 \pm 0,0$		0,7 (0,1-7,9)
Светлоклеточная карцинома (5)	1	$0,0 \pm 0,0$	$46,0 \pm 0,0$		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение.

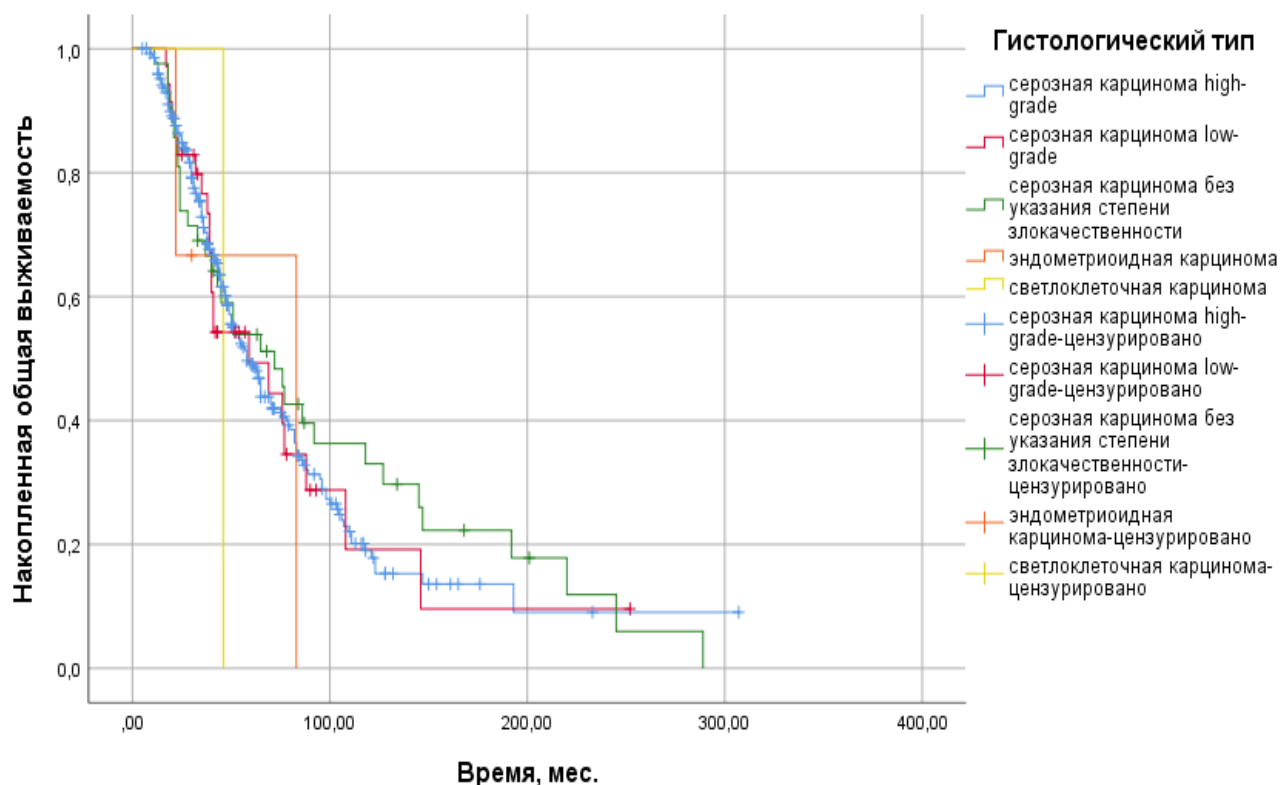


Рисунок 90 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Таблица 114 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Серозная карцинома low-grade (1)	35	11,4 $\pm$ 5,4	20,0 $\pm$ 3,9	0,055 (1;2)	1,3 (0,2-9,5)
Серозная карцинома high-grade (2)	275	7,7 $\pm$ 1,6	18,0 $\pm$ 0,8	0,351 (1;3)	0,9 (0,1-6,9)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	42	28,6 $\pm$ 7,0	28,0 $\pm$ 2,7	0,652 (1;4)	0,8 (0,1-5,6)
Эндометриодная карцинома (4)	3	0,0 $\pm$ 0,0	31,0 $\pm$ 18,8	0,969 (1;5)	1,1 (0,1-10,9)
Светлоклеточная карцинома (5)	1	0,0 $\pm$ 0,0	29,0 $\pm$ 0,0	0,001 (2;3)	C
				0,778 (2;4)	
				0,765 (2;5)	
				0,571 (3;4)	
				0,805 (3;5)	
				0,515 (4;5)	

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

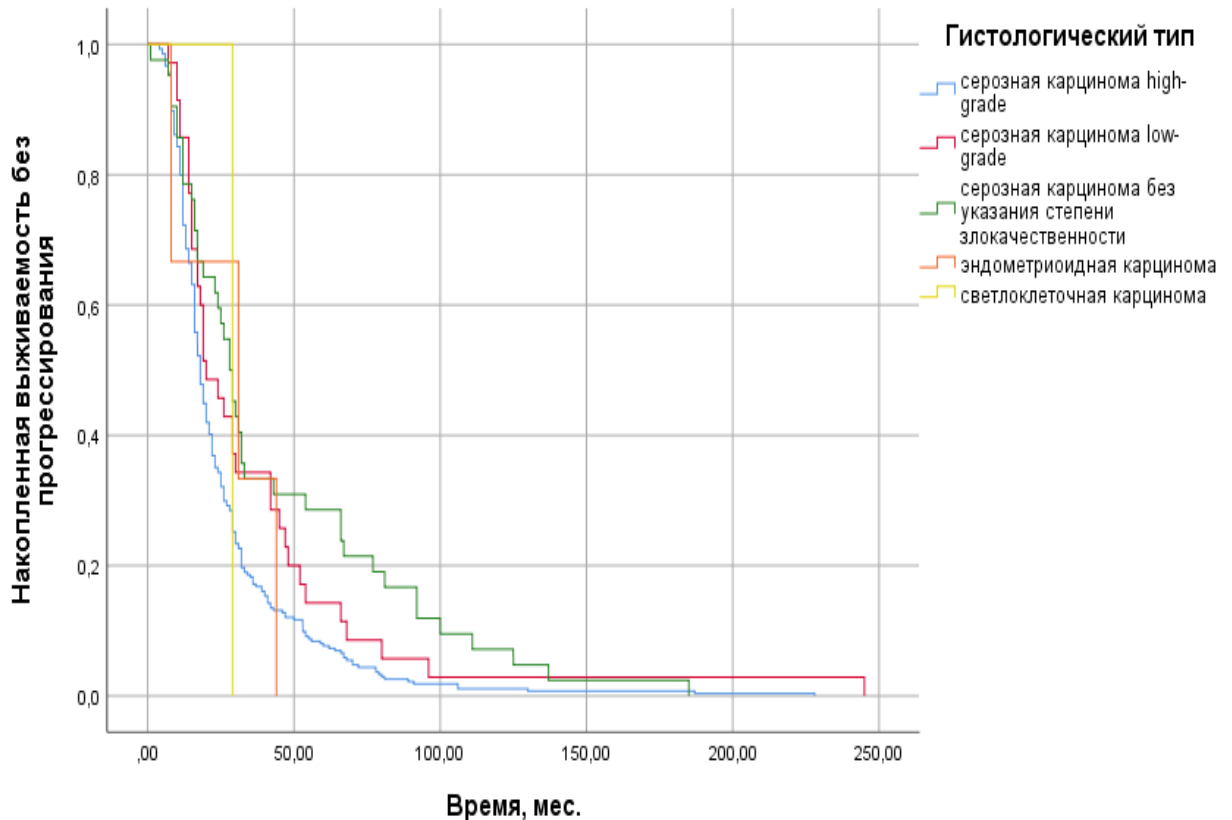


Рисунок 91 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

Обследование на мутации в генах BRCA1/2 выполнено 197 из 356 больных (55,3 %). Патогенные и вероятно патогенные мутации выявлены у 62 из 197 больных (31,5 %), у остальных 135 из 197 больных (68,5 %) определен дикий тип данной мутации. Статистически значимое влияние мутаций в генах BRCA1/2 отмечено на ОВ и ВБП у больных с рецидивом рака яичников. Медиана ПЖ и 5-летняя ОВ при наличии мутаций составили $89,0 \pm 19,2$ мес. и $73,7 \pm 6,7$ % соответственно и были достоверно выше, чем у больных при отсутствии мутаций – медиана ПЖ и 5-летняя ОВ – $49,0 \pm 5,1$ мес. и $42,9 \pm 4,9$ соответственно ($p < 0,001$; OR = 0,4: 95 % ДИ 0,3-0,7). Достоверные преимущества отмечены относительно ВБП, у больных с наличием мутаций в генах BRCA1/2, медиана ВБП составила $22,0 \pm 2,4$ мес., 5-летняя ВБП – $11,3 \pm 4,0$ %, у больных с отсутствием мутаций медиана ВБП – $17,0 \pm 0,8$ мес., 5-летняя ВБП – $5,9 \pm 2,0$ % ($p = 0,007$; OR = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9) (Таблицы 115, 116; Рисунки 92, 93).

Таблица 115 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутации BRCA1/2	62	73,7 $\pm$ 6,7	89,0 $\pm$ 19,2	< 0,001	0,4 (0,3-0,7)
Мутации нет	135	42,9 $\pm$ 4,9	49,0 $\pm$ 5,1		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

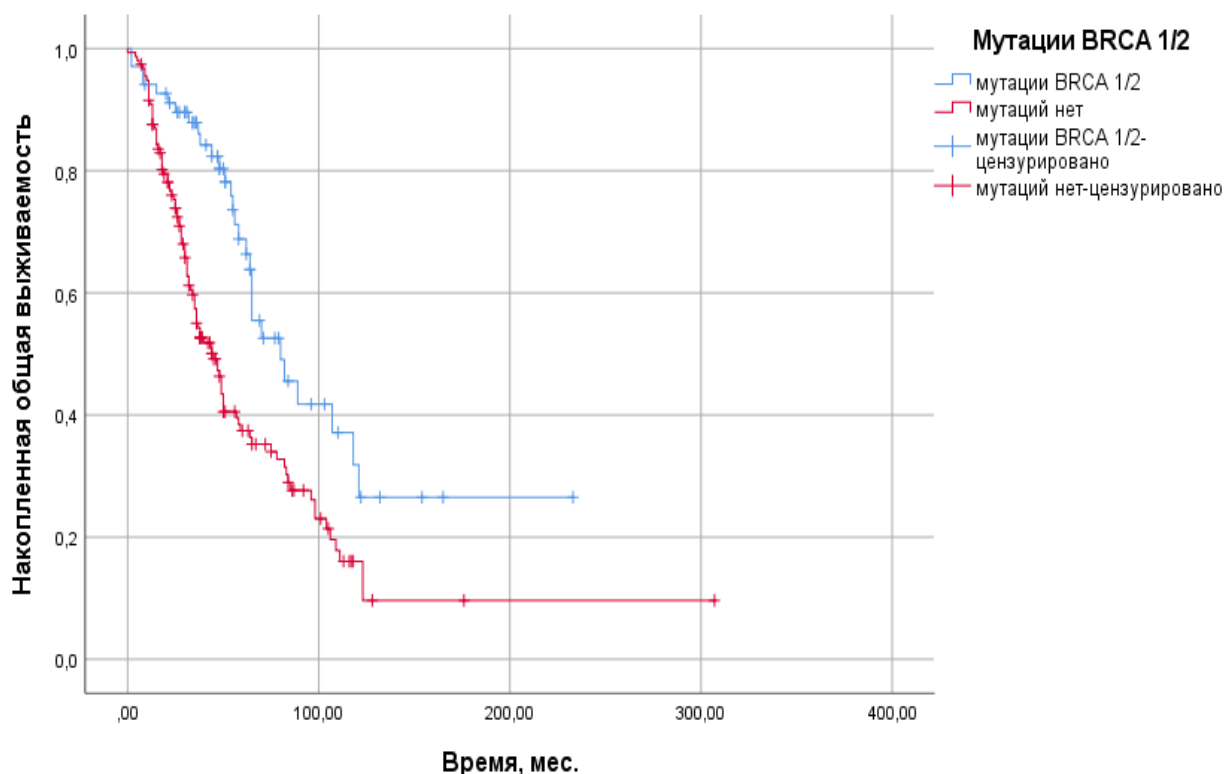


Рисунок 92 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Таблица 116 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Мутации BRCA1/2	62	11,3 $\pm$ 4,0	22,0 $\pm$ 2,4	0,007	0,7 (0,5-0,9)
Мутации нет	135	5,9 $\pm$ 2,0	17,0 $\pm$ 0,8		С

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

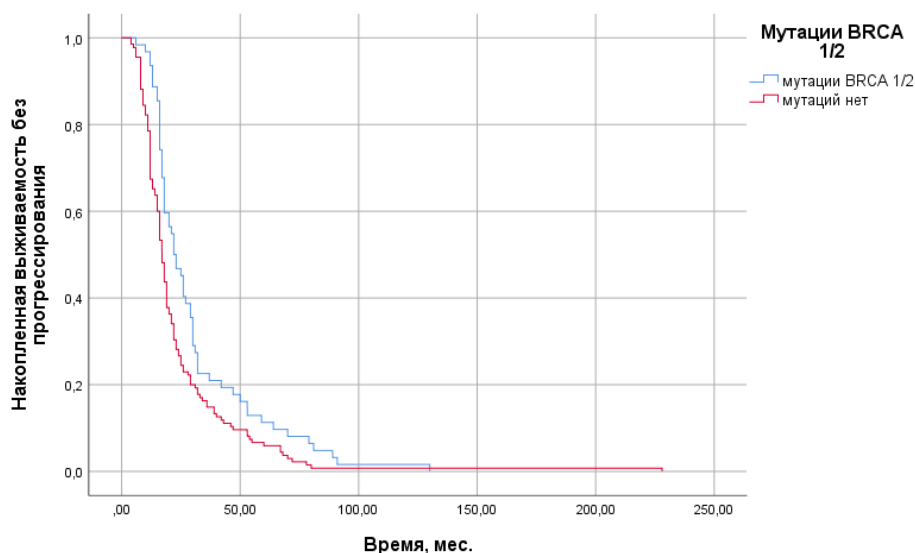


Рисунок 93 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2

Далее нами проанализирована ОВ и ВБП у больных с первым рецидивом рака яичников в зависимости от варианта лечения, достоверные преимущества отмечаются у больных, которым выполнена повторная циторедукция с последующей химиотерапией, медиана ПЖ составила $104,0 \pm 12,1$ мес., 5-летняя ОВ – $81,3 \pm 6,0$ % и медиана ВБП – $32,0 \pm 7,3$ мес., 5-летняя ВБП – $23,9 \pm 6,3$ % по сравнению с больными, которым проведена только химиотерапия, медиана ПЖ составила $51,0 \pm 3,4$ мес., 5-летняя ОВ – $43,7 \pm 3,2$ % и медиана ВДП – $18,0 \pm 0,8$ мес., 5-летняя ВБП – $8,7 \pm 1,6$ % ($p < 0,001$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,2). Соответственно, больные, которым не проводилось лечение рецидива демонстрировали статистически значимо хуже ОВ и ВБП (таблицы 117-118, рисунки 94-95).

Таблица 117 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от варианта лечения

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Операция +ХТ (1)	46	$81,3 \pm 6,0$	$104,0 \pm 12,1$	< 0,001 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (2;3)	0,2 (0,1-0,2)
ХТ (2)	310	$43,7 \pm 3,2$	$51,0 \pm 3,4$		0,1 (0,1-0,2)
Без лечения (3)	90	$5,6 \pm 2,4$	$12,0 \pm 0,9$		C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски, ХТ – химиотерапия.

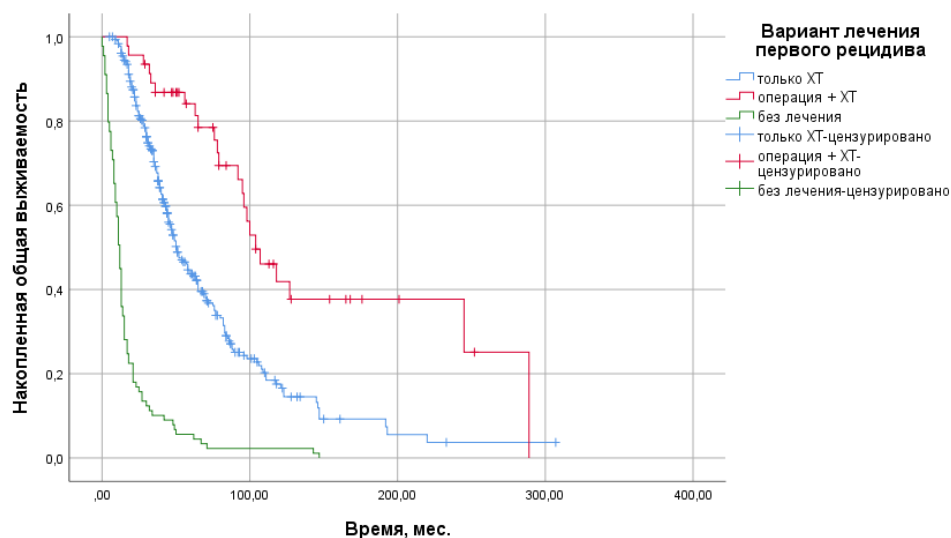


Рисунок 94 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от варианта лечения

Таблица 118 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от варианта лечения

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Операция +ХТ (1)	46	23,9 $\pm$ 6,3	32,0 $\pm$ 7,3	< 0,001 (1;2)	0,6 (0,5-0,8)
ХТ (2)	310	8,7 $\pm$ 1,6	18,0 $\pm$ 0,8		0,4 (0,2-0,5)
Без лечения (3)	90	4,5 $\pm$ 2,2	11,0 $\pm$ 0,72	< 0,001 (2;3)	C

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ХТ – химиотерапия.

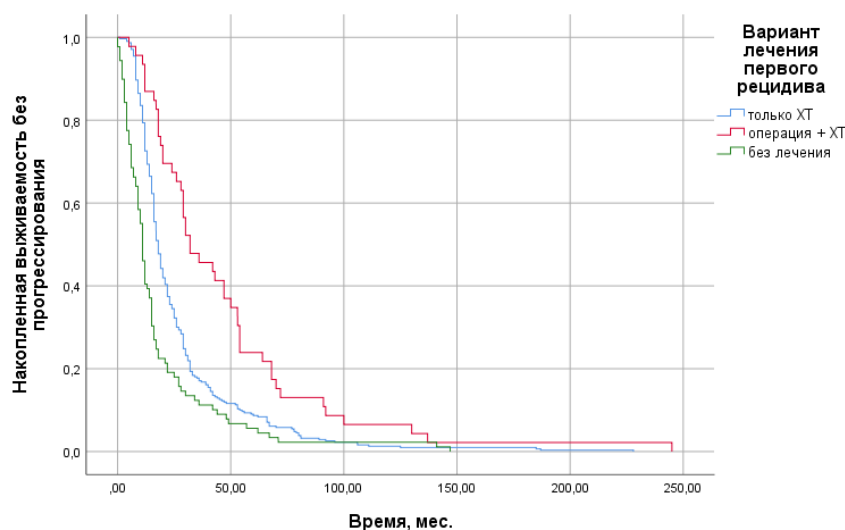


Рисунок 95 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от варианта лечения

Количество рецидивных опухолей статистически значимо влияло на ОВ – медиана ПЖ на 31,0 мес., 5-летняя ОВ на 21,3 % больше у больных с одной рецидивной опухолью, чем при более распространенном рецидиве ($p < 0,001$; ОР = 1,7: 95 % ДИ 1,3-2,3). При этом локализация рецидивной опухоли не влияет на ОВ (Таблица 119, Рисунок 96).

Таблица 119 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от числа и локализации рецидивных опухолей

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Число рецидивных опухолей					
Одна рецидивная опухоль	133	58,2 ± 3,8	72,0 ± 5,4	< 0,001	C
Более одной рецидивной опухоли	223	36,9 ± 4,5	41,0 ± 4,1		1,7 (1,3-2,3)
Локализация рецидива					
Малый таз (1)	196	50,6 ± 3,9	62,0 ± 6,7	0,565 (1;2) 0,759 (1;3) 0,996 (2;3)	C
Малый таз и брюшная полость (2)	121	51,8 ± 5,1	64,0 ± 7,4		1,1 (0,8-1,5)
Рецидив за пределами брюшной полости (3)	39	37,5 ± 9,0	45,0 ± 10,2		1,1 (0,7-1,6)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

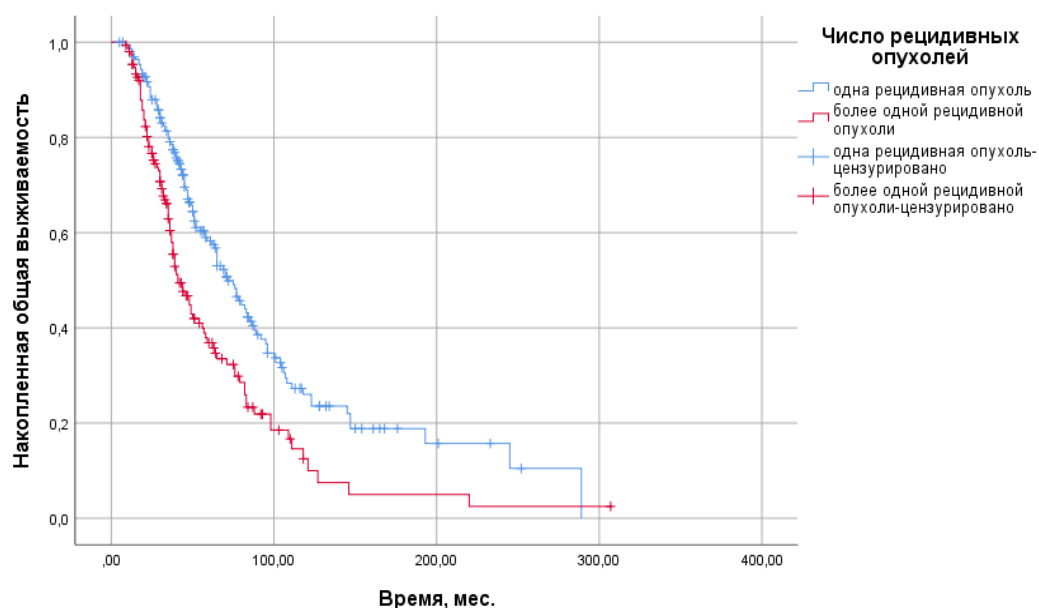


Рисунок 96 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от числа и локализации рецидивных опухолей

ВБП статистически значимо выше на 2,0 мес. у больных с одной рецидивной опухолью, чем при более одной рецидивной опухоли ($p < 0,001$; ОР = 1,5; 95 % ДИ 1,2-1,8). Различия по локализации рецидива: малый таз, малый таз и брюшная полость, рецидив за пределами брюшной полости статистически незначимы. У всех больных случился рецидив, но не все из них умерли, отсутствуют цензурированные наблюдения (Таблица 120, Рисунок 97).

Таблица 120 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от числа и локализации рецидивных опухолей

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес. (±SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Число рецидивных опухолей					
Одна рецидивная опухоль	133	13,3 ± 2,4	20,0 ± 1,7	0,004	C
Более одной рецидивной опухоли	223	5,9 ± 1,9	17,0 ± 0,7		1,4 (1,1-1,7)
Локализация рецидива					
Малый таз (1)	196	10,2 ± 2,2	19,0 ± 1,0	0,847 (1;2) 0,692 (1;3) 0,573 (2;3)	C
Малый таз и брюшная полость (2)	121	9,9 ± 2,7	18,0 ± 1,6		1,0 (0,8-1,3)
Рецидив за пределами брюшной полости (3)	39	10,3 ± 4,9	16,0 ± 1,6		1,1 (0,8-1,6)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

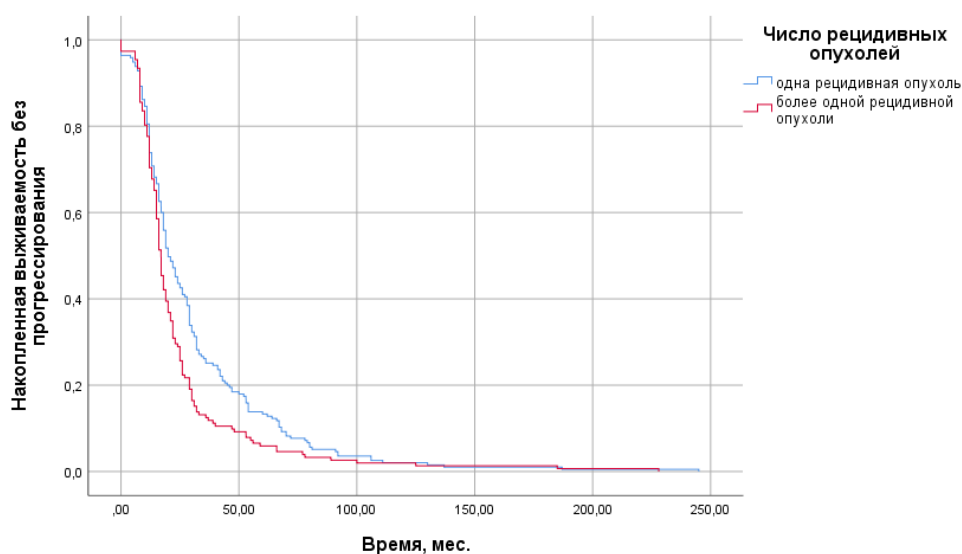


Рисунок 97 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от числа и локализации рецидивных опухолей

Нами проанализировано влияние сроков и оптимальности ПЦР на ОВ и ВБП. Данные об оптимальности циторедукции были у 321 из 356 больных (90,2 %). Преимущества о ОВ были в группе больных с ПЦР, медиана ПЖ выше на 37 мес., 5-летняя ОВ на 29,5 % по сравнению с больными с ИЦР ($p < 0,001$; ОР = 2,2: 95 % ДИ 1,6-2,9). Медиана ВБП и 5-летняя ВБП была выше в группе ПЦР на 4,0 мес. и 6,1 % по сравнению с больными с ИЦР ($p < 0,001$; ОР = 1,6: 95 % ДИ 1,3-2,0) (Таблицы 121, 122; Рисунки 98, 99).

Таблица 121 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР (1)	222	58,6 $\pm$ 3,4	78,0 $\pm$ 4,9	< 0,001	С
ИЦР (2)	99	29,1 $\pm$ 4,9	41,0 $\pm$ 2,8		2,2 (1,6-2,9)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

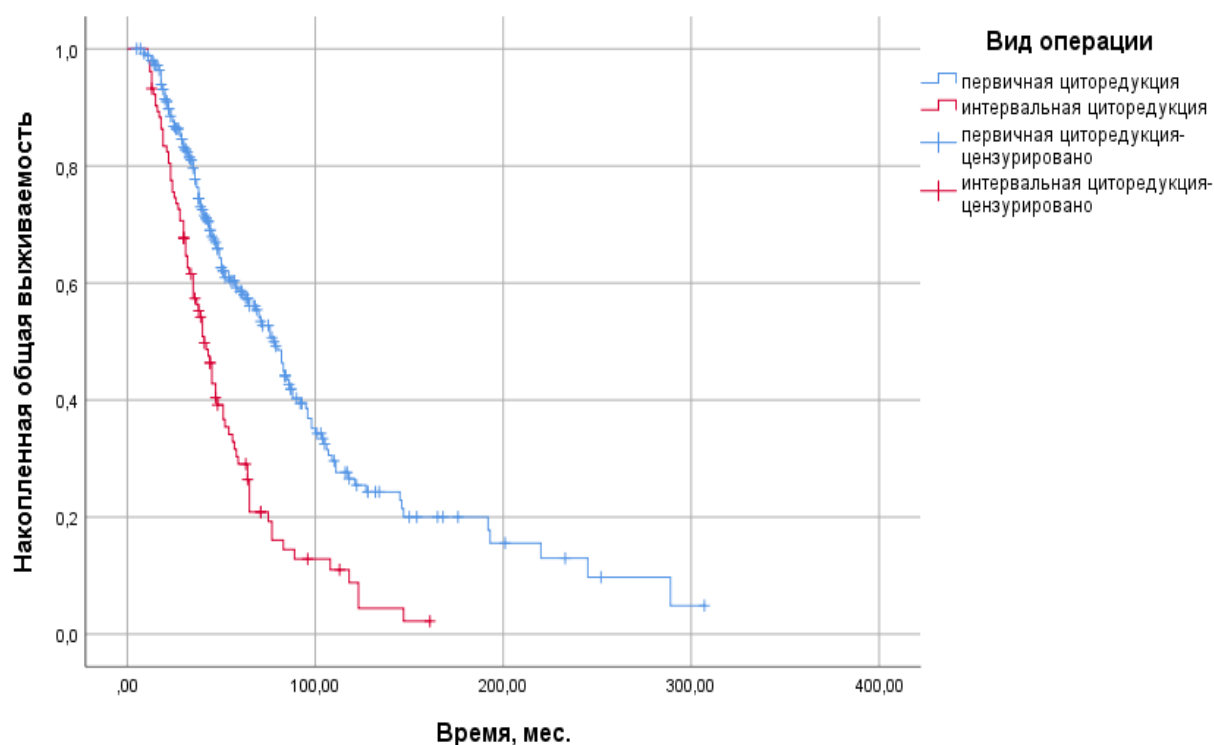


Рисунок 98 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от срока циторедуктивной операции

Таблица 122 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от срока циторедуктивной операции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
ПЦР (1)	222	11,9 $\pm$ 2,0	20,0 $\pm$ 13,0	< 0,001	С
ИЦР (2)	99	5,8 $\pm$ 2,3	16,0 $\pm$ 0,7		1,6 (1,3-2,0)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

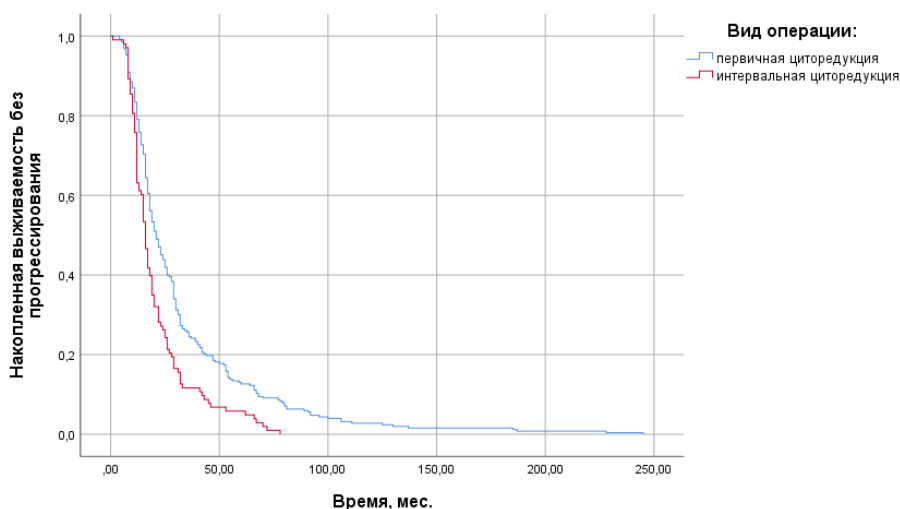


Рисунок 99 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от срока циторедуктивной операции

Отмечено, что на медиану ПЖ и 5-летнюю ОВ, так же как и на медиану ВБП и 5-летнюю ВБП достоверно влияет только ПЦР в полном объеме ($p = 0,010$). Также статистически значимо выше медиана ВБП и 5-летняя ВБП у пациенток с ПЦР в объеме ($p < 0,001$) (Таблицы 123, 124; Рисунки 100, 101).

Таблица 123 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от вида первичной циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p	ОР (95 % ДИ)
Первичная циторедукция					
Полная (1)	123	62,0 $\pm$ 4,8	82,0 $\pm$ 4,1	0,202 (1;2) 0,010 (1;3) 0,784 (2;3)	С
Оптимальная (2)	8	40,0 $\pm$ 21,9	40,0 $\pm$ 12,0		1,6 (0,5-5,2)
Неоптимальная (3)	91	44,9 $\pm$ 6,1	50,0 $\pm$ 7,3		1,6 (1,1-2,3)

Продолжение таблицы 123

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p	ОР (95 % ДИ)
Интервальная циторедукция					
Полная (1)	10	25,0 $\pm$ 14,8	31,0 $\pm$ 7,7	0,245 (1;2) 0,813 (1;3) 0,076 (2;3)	С
Оптимальная (2)	2	50,0 $\pm$ 35,4	56,0 $\pm$ 37,1		0,2 (0,1-1,6)
Неоптимальная (3)	87	29,6 $\pm$ 5,3	40,0 $\pm$ 4,1		0,9 (0,4-2,0)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Таблица 124 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от вида первичной циторедукции

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p	ОР (95 % ДИ)
Первичная циторедукция					
Полная (1)	123	11,4 ± 2,9	24,0 ± 2,0	0,282 (1;2)	C
Оптимальная (2)	8	12,5 ± 11,7	15,0 ± 8,5	< 0,001 (1;3)	1,5 (0,7-3,1)
Неоптимальная (3)	91	2,2 ± 1,5	16,0 ± 1,2		2,1 (1,6-2,8)
Интервальная циторедукция					
Полная (1)	10	10,0 ± 9,5	15,0 ± 2,3	0,067 (1;2)	C
Оптимальная (2)	2	50,0 ± 34,5	29,0 ± 24,5	0,803 (1;3)	0,1 (0,1-1,1)
Неоптимальная (3)	87	4,6 ± 2,2	16,0 ± 0,9	0,051 (2;3)	0,9 (0,5-1,8)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

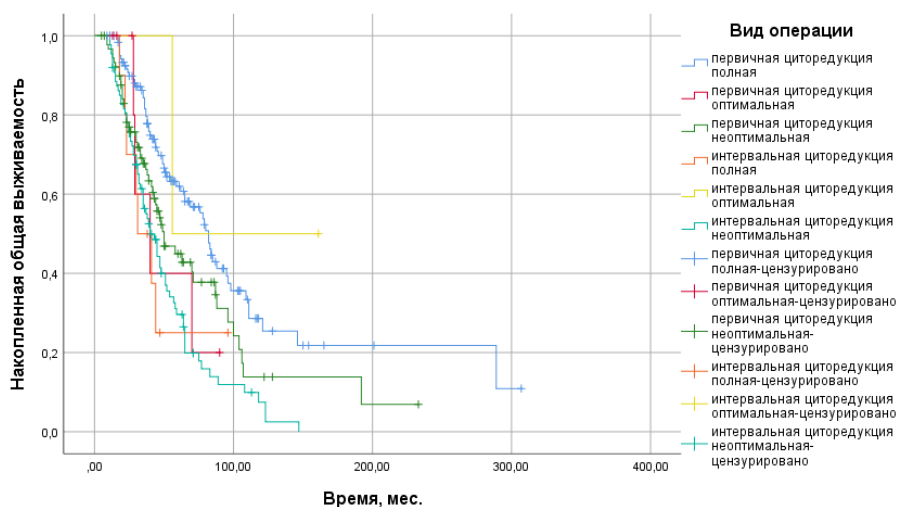


Рисунок 100 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от вида первичной циторедукции

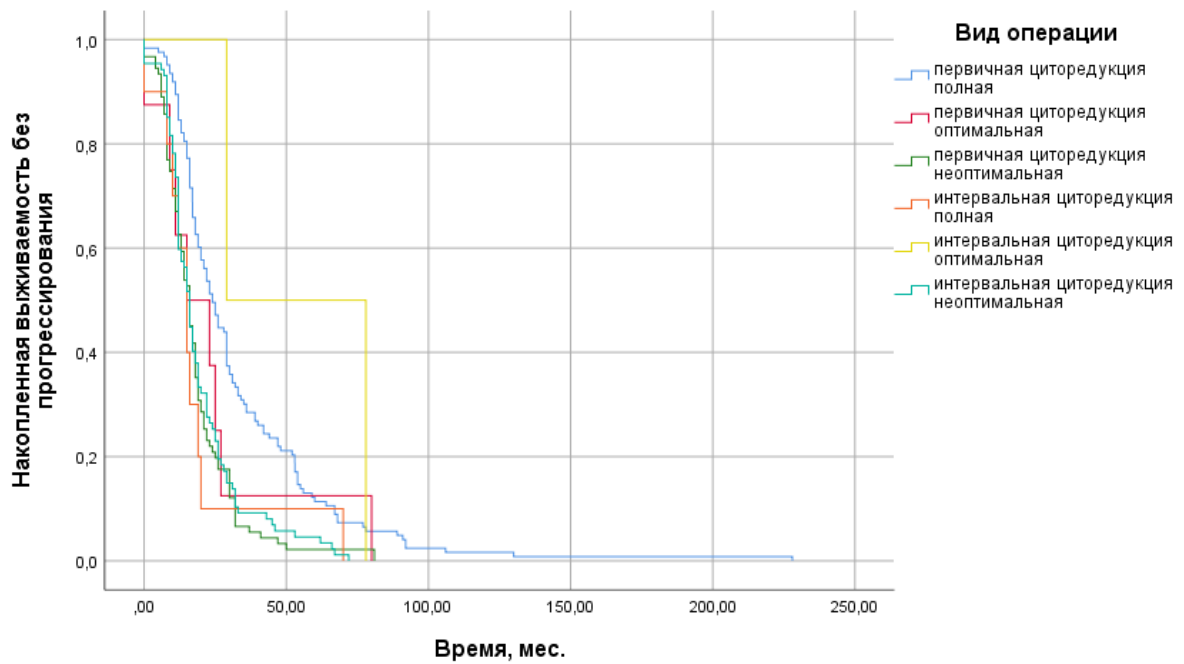


Рисунок 101 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от вида первичной циторедукции

В работе были проанализированы ОВ, ОВ2 и ВБП2 у пациенток с рецидивом рака яичников в зависимости от тактики лечения – повторная циторедукция в сочетании с химиотерапией или проведение только второй линии химиотерапии без хирургического вмешательства. Отмечено достоверное снижение ВБП2 на 4,0 мес. у больных с рецидивом рака яичников при проведении только химиотерапии второй линии по сравнению с больными, которым была выполнена повторная циторедукция и химиотерапия ($p < 0,001$). ВБП2 у больных, которым выполнена повторная циторедукция в полном объеме с последующим проведением химиотерапии составляет $16,2 \pm 6,1$ мес., что на 11,2 мес. выше, чем у больных, которым проведена только химиотерапия ($p < 0,001$). ОВ была достоверно выше на 54,0 мес. у больных, которым проведена повторная циторедукция и химиотерапия по сравнению с больными, которые получали только химиотерапию ($p < 0,001$). Также для ОВ статистически значимым оказался и объем выполненной повторной циторедукции, при выполнении полной циторедукции ОВ составила $245,0 \pm 90,7$ мес., что выше, чем при выполнении оптимальной или неоптимальной циторедукции на 150,0 мес. и 180,0 мес. соответственно ($p < 0,001$) (таблица 125).

Таблица 125 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от вариантов лечения первого рецидива рака яичников

Вид лечения	n	Медиана, мес. ($\pm$ SE)		
		БВП2	ОВ2	ОВ
Операция + ХТ	46	9,0 $\pm$ 2,8	18,0 $\pm$ 7,8	104,0 $\pm$ 2,1
ХТ	310	5,0 $\pm$ 0,5	13,0 $\pm$ 3,1	50,0 $\pm$ 3,5
p		< 0,001	0,126	< 0,001
Полная повторная циторедукция+ХТ	30	16,2 $\pm$ 6,1	32,8 $\pm$ 13,2	245,0 $\pm$ 90,7
Оптимальная повторная циторедукция +ХТ	3	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	95,0 $\pm$ 12,8
Неоптимальная повторная циторедукция+ХТ	13	11,1 $\pm$ 10,5	0,22 $\pm$ 13,9	65,0 $\pm$ 0,0
p		< 0,001	0,181	< 0,001

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. БВП2 – выживаемость без прогрессирования 2. ОВ2 – общая выживаемость 2. ОВ – общая выживаемость.

Время до начала химиотерапии 3-й линии было достоверно выше на 5,0 мес. у больных в группе повторных циторедукций, по сравнению с больными, которым проводилась только химиотерапия ($p < 0,001$; ОР = 2,3; 95 % ДИ 1,6-3,2) (Таблица 126).

Таблица 126 – Время до 3-й линии химиотерапии в зависимости от вариантов лечения первого рецидива рака яичников

Вид лечения	n	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p	ОР (95 % ДИ)
Операция + ХТ	46	15,5 $\pm$ 3,87	< 0,001	С
ХТ	310	10,5 $\pm$ 0,57		2,3 (1,6-3,2)

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

В продолжение оценки эффективности лечения рецидивов мы проанализировали частоту платиночувствительных рецидивов в зависимости от вариантов лечения, частота платиночувствительных рецидивов у пациенток с повторной циторедукцией и последующей химиотерапией была 82,6 %, что выше на 19,7 % по сравнению с пациентками, которым проводилась только 2-я линия химиотерапии ($p = 0,001$) (Таблица 127).

Таблица 127 – Частота рецидивов с учетом бесплатинового промежутка в зависимости от вариантов лечения

Фактор	Операция + ХТ (n = 46)		ХТ (n = 310)		p
	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	Число пациентов, n	Доля пациентов, %	
Платинорефрактерный (1)	2	4,4	22	7,1	0,204
Платинорезистентный (2)	6	13,0	93	30,0	0,004
Платиночувствительный (3)	38	82,6	195	62,9	0,001

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски. ВБП2 – выживаемость без прогрессирования 2. ОВ2 – общая выживаемость 2. ОВ – общая выживаемость.

Таким образом, по данным однофакторного анализа ОВ и ВБП статистически значимо снижали такие факторы как: длительность бесплатинового интервала $< 6,0$ мес., распространенные стадии заболевания (III-IV), отсутствие мутации в генах BRCA1/2, отсутствие проведения лечения рецидива или лечение только химиотерапией, число рецидивных опухолей > 1 , первичная циторедукция в неоптимальном объеме или интервальная циторедукция в любом объеме. Гистологический тип опухоли не влиял на ОВ, но статистически значимо снижал ВБП у больных с серозной карциномой high-grade. Локализация рецидива не влияла на ОВ и ВБП.

9.4 Противоопухолевая лекарственная терапия первого рецидива у больных раком яичников I-IV стадий

Для анализа оценки эффективности химиотерапии второй линии мы разделили всех больных с рецидивом рака яичников на две группы с учетом платиночувствительности: 1 группа (n = 73) – платинорезистентный рецидив, $< 6,0$ мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии; 2 группа (n = 283) – платиночувствительный рецидив, $\geq 6,0$ мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии. Режимы противоопухолевой лекарственной терапии разделили на четыре группы: 1 – препараты платины и таксаны; 2 – препараты платины и таксаны $\pm$ бевацизумаб; 3 – препараты платины и нетаксановые агенты

(гемцитабин, иринотекан, доксорубицин, этопозид, циклофосфамид) $\pm$ бевацизумаб; 4 – монотерапия неплатиновыми агентами (гемцитабин, иринотекан, циклофосфамид, топотекан, доксорубицин, винорельбин, этопозид, митомицин) $\pm$ бевацизумаб. Анализировались результаты ОВ2 и ВБП2, которые определяли от даты начала лечения рецидива до смерти и от даты начала лечения рецидива до очередного рецидива или смерти соответственно.

Представлены данные медиана ВБП2 и медиана ПЖ2 у 73 больных (20,5 %) с платинорезистентным рецидивом ($< 6,0$ мес.) рака яичников, которым проведено 4 варианта противоопухолевой лекарственной терапии. В нашем исследовании на долю больных, которые во второй линии получали монотерапию неплатиновым агентом с возможным добавлением таргетной терапии бевацизумабом пришлось 84,9 % (62 из 73 больных). Достоверные преимущества в медиане ВБП2 наблюдались у пациенток, которые получали монотерапию неплатиновым агентом $\pm$ бевацизумаб – $16,0 \pm 3,2$ мес., относительно пациенток, которые получали химиотерапию по схеме препараты платины и нетаксановый агент $\pm$ бевацизумаб – $8,0 \pm 1,4$ мес. ($p = 0,027$). Не выявлено достоверных преимуществ в ОВ у пациенток с рецидивом рака яичников при бесплатиновом интервале $< 6,0$ мес. в зависимости от варианта химиотерапии 2-й линии (Таблица 128).

Далее проанализированы ОВ2 и ВБП2 у пациенток с рецидивом рака яичников при бесплатиновом интервале $\geq 6,0$ мес. и отдельно изучена ОВ2 и ВБП2 в группе пациенток, которым выполнена повторная циторедукция с последующей химиотерапией и в группе пациенток, которые получали только химиотерапию в лечении первого рецидива рака яичников. В группе пациенток, которым проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией достоверные различия получены только в медиане ВБП2, преимущества отмечались у пациенток, которые после операции получали химиотерапию по схеме препараты платины и нетаксановый агент $\pm$ бевацизумаб – $26,0 \pm 11,5$ мес., по сравнению с пациентками, которые после операции получали химиотерапию в комбинации препаратов платины и таксанов ($p = 0,045$). Достоверных различий в ОВ2 не выявлено. Достоверные различия в ВБП2 выявлены в группе пациенток, которым

проводилась только химиотерапия, при этом ВБП2 была выше на 4 мес. у пациенток 3 группы в сравнении с пациентками 2 группы ($p = 0,040$). Аналогичные результаты получены при анализе ОВ2. Достоверные преимущества отмечены при назначении химиотерапии по поводу первого рецидива рака яичников с длительностью бесплатинового интервала $\geq 6,0$ мес. комбинацией препаратов платины и таксанов±бевацизумаб – $25,0 \pm 0,0$ мес., различия достоверны по сравнению со всеми применявшимися схемами химиотерапии (Таблица 129).

Таблица 128 – Общая выживаемость 2 и выживаемость без прогрессирования 2 при лечении больных с рецидивом рака яичников 2-й линией химиотерапии при бесплатиновом интервале < 6,0 мес.

Вид лечения	Число больных n, (%)	Медиана, мес. (± SE)		p* (ВБП2)	p* (ОВ2)
		ВБП2	ОВ2		
Всего больных	108 (100,0 %)	9,0 ± 0,9	19,0 ± 0,0	0,483 (1;3) 0,364 (1;4) 0,027 (3;4)	0,156 (1;3) 0,310 (1;4) 0,814 (3;4)
Препараты платины+таксаны (1)	11 (10,2 %)	8,0 ± 4,9	19,0 ± 0,0		
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	-	-	-		
Препараты платины+нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	10 (9,2 %)	8,0 ± 1,4	19,0 ± 0,0		
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	87 (80,6 %)	16,0 ± 3,2	18,0 ± 3,2		

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Таблица 129 – Общая выживаемость 2 и выживаемость без прогрессирования 2 при лечении больных с рецидивом рака яичников 2-й линией химиотерапии при бесплатиновом интервале ≥ 6,0 мес. с учетом варианта лечения

Вид лечения	Число больных n, (%)	Медиана, мес. (± SE)		p* (ВБП2)	p* (ОВ2)
		ВБП2	ОВ2		
Всего больных	248 (100,0 %)	12,0 ± 0,5	14,0 ± 3,0		
Операция+ХТ					
Всего	46 (18,5 %)	16,0 ± 3,7	18,0 ± 7,7	0,772 (1;2) 0,045 (1;3) 0,257 (2;3)	0,192 (1;2) 0,556 (1;3) 0,108 (2;3)
Препараты платины+таксаны (1)	33 (71,7 %)	13,0 ± 2,1	20,0 ± 18,7		
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	4 (8,7 %)	41,0 ± 32,8	НД		
Препараты платины+нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	9 (19,6 %)	26,0 ± 11,5	28,0 ± 3,4		
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	-	-	-		
ХТ					
Всего	202 (81,5 %)	12,0 ± 0,6	14,0 ± 3,3	0,106 (1;2) 0,004 (1;3) 0,748 (1;4) 0,040 (2;3) 0,122 (2;4) 0,002 (3;4)	0,932 (1;2) 0,030 (1;3) 0,019 (1;4) 0,049 (2;3) 0,045 (2;4) 0,050 (3;4)
Препараты платины+таксаны (1)	121 (59,9 %)	11,0 ± 0,7	15,0 ± 3,8		
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	26 (12,9 %)	15,0 ± 1,1	20,0 ± 13,1		
Препараты платины+нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	40 (19,8 %)	19,0 ± 0,9	25,0 ± 0,0		
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	15 (7,4 %)	8,0 ± 0,9	8,0 ± 0,0		

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Так как у 248 из 356 больных (69,7 %) больных с прогрессированием рака яичников имелся платиночувствительный рецидив, мы проанализировали эффективность химиотерапии в группе пациенток, которым по поводу рецидива была проведена повторная циторедукция с последующим назначением химиотерапии и в группе пациенток, которым была проведена только химиотерапия, в отдельных интервалах: от 6,0-12,0 мес., от 12,0-24,0 мес. и > 24,0 мес. Максимальное число больных было в группе с интервалом > 24,0 мес. – 105 из 248 больных (42,3 %). При бесплатиновом интервале 12,0-24,0 мес. – 74 из 248 больных (29,8 %) и при бесплатиновом интервале 6–12 мес. – 69 из 248 больных (27,9 %).

В группе пациенток, которым проведена химиотерапия по поводу первого рецидива рака яичников при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. достоверные преимущества отмечены при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб – медиана ПЖ2 составила $13,0 \pm 11,4$ мес. по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов ± бевацизумаб, медиана ПЖ2 – $8,0 \pm 7,9$ мес. ($p = 0,047$). При бесплатиновом интервале 12,0-24,0 мес. достоверные преимущества также отмечены при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $15,0 \pm 29,1$ мес., по сравнению с лечением комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ПЖ2 составила – $11,0 \pm 6,5$ мес. ($p = 0,016$) и по сравнению с лечением комбинацией препаратов платины и таксанов ± бевацизумаб, медиана ПЖ2 – $10,0 \pm 0,0$ мес. ($p = 0,038$). При бесплатиновом интервале > 24,0 мес. преимущества были при проведении лечения препаратами платины и нетаксановыми агентами ± бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $28,0 \pm 0,0$ мес., по сравнению с комбинацией препаратов платины и таксанов ± бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $11,0 \pm 13,4$ мес. ($p = 0,042$) и по сравнению с комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ПЖ2 – $20,0 \pm 9,7$ мес. ($p = 0,001$) (Таблица 130).

В группе пациенток, которым проведена химиотерапия по поводу первого рецидива рака яичников при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. достоверные

преимущества отмечены при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб – медиана ПЖ2 составила $13,0 \pm 11,4$ мес. по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 – $8,0 \pm 7,9$ мес. ($p = 0,047$). При бесплатиновом интервале 12,0-24,0 мес. достоверные преимущества также отмечены при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $15,0 \pm 29,1$ мес., по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ПЖ2 составила – $11,0 \pm 6,5$ мес. ($p = 0,016$) и по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 – $10,0 \pm 0,0$ мес. ($p = 0,038$). При бесплатиновом интервале $> 24,0$ мес. преимущества были при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $28,0 \pm 0,0$ мес., по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $11,0 \pm 13,4$ мес. ($p = 0,042$) и по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ПЖ2 – $20,0 \pm 9,7$ мес. ($p = 0,001$) (Таблица 130).

Таким образом, в обеих группах пациенток, получавших лечение по поводу первого рецидива рака яичников, максимально эффективной схемой химиотерапии применяемой при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. и 12,0-24,0 мес. была комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, при бесплатиновом интервале более 24,0 мес. в группе пациенток с повторной циторедукцией преимущества были при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, в группе пациенток, которые получали только химиотерапию 2-й линии, преимущества были при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб.

Таблица 130 – Общая выживаемость 2 больных с рецидивом рака яичников на фоне 2-й линии химиотерапии в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Вид рецидива Вид лечения	n	Интервал 6,0-12,0 мес.	p*	n	Интервал 12,0-24,0 мес.	p*	n	Интервал > 24,0 мес.	p*
		Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)	
Число больных, n, (%) Всего n=248	66	66 (26,6 %)	-	71	71 (28,6 %)	-	111	111 (44,8 %)	-
Операция+ХТ									
Всего n=46	6	12,0 ± 0,0	0,053 (1;2) 0,047 (1;3) 0,234 (1;4) 0,049 (2;3) 0,563 (2;4) 0,176 (3;4)	11	54,0 ± 24,1	0,064 (1;2) 0,037 (1;3) 0,673 (1;4) 0,048 (2;3) 0,085 (2;4) 0,432 (3;4)	29	67,0 ± 10,8	0,039 (1;2) < 0,001 (1;3) 0,030 (1;4) 0,035 (2;3) 0,061 (2;4) 0,503 (3;4)
Препараты платины+таксаны (1)	3	7,0 ± 0,0		7	35,0 ± 2,3		16	45,0 ± 4,5	
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	1	10,0 ± 0,0		2	41,0 ± 4,1		4	54,0 ± 13,2	
Препараты платины+нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	1	15,0 ± 0,0		1	62,0 ± 32,1		6	8,0 ± 17,1	
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	1	0,0 ± 0,0		1	0,0 ± 0,0		3	29,0 ± 1,2	
ХТ									
Всего n=202	60	5,0 ± 0,0	0,083 (1;2) 0,016 (1;3) 0,317 (1;4) 0,047 (2;3) 0,903 (2;4) 0,020 (3;4)	60	13,0 ± 7,4	0,903 (1;2) 0,043 (1;3) 0,050 (1;4) 0,038 (2;3) 0,042 (2;4) 0,004 (3;4)	82	15,0 ± 3,2	0,029 (1;2) 0,001 (1;3) 0,028 (1;4) 0,042 (2;3) 0,003 (2;4) 0,002 (3;4)
Препараты платины+таксаны (1)	32	6,0 ± 5,3		37	11,0 ± 6,5		52	20,0 ± 9,7	
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	8	8,0 ± 7,9		9	10,0 ± 0,0		7	11,0 ± 13,4	
Препараты платины+нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	12	13,0 ± 11,4		10	15,0 ± 29,1		12	28,0 ± 0,0	
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	8	0,0 ± 0,0		4	0,0 ± 0,0		11	6,0 ± 1,4	

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

При анализе ВБП2 у пациенток с первым рецидивом рака яичников, которым проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. не выявлено достоверных преимуществ ни у одной из платиносодержащих схем химиотерапии, отмечается тенденция к повышению медианы ВБП2 при назначении схемы препараты платины и таксаны – $13,0 \pm 0,0$ мес. При бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. также отмечена тенденция к повышению медианы ВБП2 при химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $9,0 \pm 3,0$ мес. и при химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $9,0 \pm 3,0$ мес. При бесплатиновом интервале более 24,0 мес. отмечена тенденция к повышению медианы ВБП2 при химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $12,0 \pm 4,0$ мес., при химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $12,0 \pm 2,6$ мес. (Таблица 129).

Пациентки, к которым по поводу первого рецидива рака яичников применялась только химиотерапия 2-й линии при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. достоверные преимущества отмечались при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $13,0 \pm 3,5$ мес. по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $11,0 \pm 5,0$ мес. ($p = 0,050$) и химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ВБП2 – $11,0 \pm 1,5$ мес. ($p = 0,030$). Аналогичные результаты получены при анализе бесплатинового интервала 12,0-24,0 мес., при химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $17,0 \pm 1,3$ мес. и была преимущественной по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $13,0 \pm 7,5$ мес. ($p = 0,049$) и химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ВБП2 – $12,0 \pm 1,2$ мес. ($p = 0,004$). Также при бесплатиновом интервале более 24,0 мес. преимущества отмечались при химиотерапии

комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $20,0 \pm 3,4$ мес. по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ВБП2 – $14,0 \pm 3,2$ мес. ($p = 0,050$) и химиотерапией комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ВБП2 – $12,0 \pm 1,7$ мес. ($p = 0,006$) (Таблица 131).

Таким образом, при анализе медианы ВБП2 у пациенток с первым рецидивом рака яичников, которым была проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией, достоверные преимущества при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. и 12,0-24,0 мес. были при назначении любой платиносодержащей схемы химиотерапии, при бесплатиновом интервале более 24,0 мес. достоверные преимущества наблюдались только при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб и комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб. В группе пациенток, которым проведена только химиотерапия, достоверные преимущества во всех трех интервалах были отмечены при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб.

При определении медианы ПЖ2 и медианы ВБП2 у больных с рецидивом рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли (серозная карцинома high-grade и серозная карцинома low-grade) и длительности бесплатинового интервала статистически значимых различий не получено. Отмечается тенденция к увеличению медианы ПЖ2 и медианы ВБП2 у больных серозной карциномой яичников low-grade (Таблицы 132, 133).

Таблица 131 – Выживаемость без прогрессирования 2 больных с рецидивом рака яичников на фоне 2-й линии химиотерапии в зависимости от длительности платинового интервала

Вид рецидива Вид лечения	n	Интервал 6,0-12,0 мес.	p*	n	Интервал 12,0-24,0 мес.	p*	n	Интервал > 24,0 мес.	p*
		Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)	
Число больных, n, (%) Всего n = 248	66	66 (26,6 %)	-	71	71 (28,6 %)	-	111	111 (44,8 %)	-
Операция+ХТ									
Всего n = 46	6	11,0 ± 4,3	0,358 (1;2) 0,956 (1;3) 0,002 (1;4) 0,153 (2;3) 0,002 (2;4) 0,018 (3;4)	11	7,0 ± 2,8	0,146 (1;2) 0,101 (1;3) 0,006 (1;4) 0,914 (2;3) 0,002 (2;4) 0,001 (3;4)	29	10,0 ± 3,2	0,679 (1;2) 0,093 (1;3) 0,073 (1;4) 0,396 (2;3) 0,030 (2;4) 0,011 (3;4)
Препараты платины + таксаны (1)	3	13,0 ± 0,0		7	6,0 ± 0,7		16	6,0 ± 0,9	
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	1	8,0 ± 7,1		2	9,0 ± 3,0		4	12,0 ± 4,0	
Препараты платины + нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	1	6,0 ± 1,0		1	9,0 ± 3,0		6	12,0 ± 2,6	
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	1	0,0 ± 0,0		1	0,0 ± 0,0		3	2,0 ± 2,2	
ХТ									
Всего n = 202	60	11,0 ± 1,2	0,708 (1;2) 0,030 (1;3) 0,005 (1;4) 0,050 (2;3) 0,002 (2;4) 0,018 (3;4)	60	12,0 ± 1,0	0,230 (1;2) 0,004 (1;3) 0,002 (1;4) 0,049 (2;3) 0,004 (2;4) 0,029 (3;4)	82	12,0 ± 0,7	0,685 (1;2) 0,006 (1;3) 0,007 (1;4) 0,050 (2;3) 0,006 (2;4) 0,020 (3;4)
Препараты платины + таксаны (1)	32	11,0 ± 1,5		37	12,0 ± 1,2		52	12,0 ± 1,7	
Препараты платины + таксаны ± бевацизумаб (2)	8	11,0 ± 5,0		9	13,0 ± 7,5		7	14,0 ± 3,2	
Препараты платины + нетаксановый агент ± бевацизумаб (3)	12	13,0 ± 3,5		10	17,0 ± 1,3		12	20,0 ± 3,4	
Монотерапия неплатиновым агентом ± бевацизумаб (4)	8	4,0 ± 3,9		4	5,0 ± 3,5		11	7,0 ± 6,6	

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

Таблица 132 – Общая выживаемость 2 в зависимости от времени бесплатинового интервала и гистологического типа опухоли при лечении больных с рецидивом рака яичников

Вид лечения	n	Интервал < 6,0 мес.	p*	n	Интервал > 6,0 мес.	p*
		Медиана, мес. ($\pm$ SE)			Медиана, мес. ($\pm$ SE)	
Число больных, (%) n = 356	96	96/356 (27,0 %)	-	260	260/356 (73,0 %)	-
Серозная карцинома low-grade (1)	11	36,7 $\pm$ 7,6	0,458 (1;2)	24	44,8 $\pm$ 16,0	0,939 (1;2)
Серозная карцинома high-grade (2)	74	15,7 $\pm$ 11,2	0,112 (1;3)	201	44,2 $\pm$ 6,8	0,061 (1;3)
Другие типы (3)	11	11,9 $\pm$ 2,8	0,887 (2;3)	35	24,0 $\pm$ 5,1	0,206 (2;3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение.

Таблица 133 – Выживаемость без прогрессирования 2 в зависимости от времени бесплатинового интервала и гистологического типа опухоли при лечении больных с прогрессированием рака яичников

Вид лечения	n	Интервал < 6,0 мес.	p*	n	Интервал > 6,0 мес.	p*
		Медиана, мес. ($\pm$ SE)			Медиана, мес. ($\pm$ SE)	
Число больных, (%) n= 356	96	96/356 (27,0 %)	-	260	260/356 (73,0 %)	-
Серозная карцинома low-grade (1)	11	24,9 $\pm$ 11,7	0,908 (1;2)	24	33,8 $\pm$ 15,4	0,315 (1;2)
Серозная карцинома high-grade (2)	74	18,0 $\pm$ 2,8	0,389 (1;3)	201	19,4 $\pm$ 5,3	0,380 (1;3)
Другие типы (3)	11	8,4 $\pm$ 2,1	0,518 (2;3)	35	18,2 $\pm$ 4,4	0,163 (2;3)

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение.

Отдельно нами проанализирована ОВ2 и ВБП2 у больных с рецидивом серозной карциномы high-grade и серозной карциномы low-grade в зависимости от длительности бесплатинового интервала и варианта 2-й линии химиотерапии.

У больных с рецидивом серозной карциномы high-grade при длительности бесплатинового интервала 6,0-12,0 мес. отмечается тенденция к увеличению медианы ПЖ2 на фоне 2-й линии химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб – $8,0 \pm 14,2$ мес., по сравнению с другими платиносодержащими схемами химиотерапии. При бесплатиновом интервале 12,0-24,0 мес. отмечается тенденция к увеличению медианы ПЖ2 у больных, которым назначалась химиотерапия комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб – на $20,0 \pm 5,8$ мес. чем у больных, которым назначалась химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $8,0 \pm 6,0$ мес. При бесплатиновом интервале более 24,0 мес. максимальная эффективность отмечена при химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $34,0 \pm 0,0$ мес. и оказалась выше на 9,0 мес., чем при химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб ($p = 0,007$). При этом отмечено достоверное преимущество при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов, медиана ПЖ2 составила $32,0 \pm 11,4$ мес. и была выше на 26,0 мес. по сравнению с химиотерапией комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб ($p < 0,001$) (Таблица 134).

Таблица 134 – Общая выживаемость 2 больных с рецидивом серозной карциномы high-grade на фоне 2-й линии химиотерапии в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Вид рецидива Вид лечения	n	Интервал 6,0- 12,0 мес.	p*	n	Интервал 12,0- 24,0 мес.	p*	n	Интервал > 24,0 мес.	p*
		Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)	
Число больных, n, (%) Всего n=201	60	8,0 ± 8,8	-	58	17,0 ± 8,7	-	83	18,0 ± 8,1	-
Препараты платины+таксаны (1)	32	6,0 ± 5,3	0,809 (1;2) 0,717 (1;3) 0,225 (1;4) 0,662 (2;3) 0,205 (2;4) 0,156 (3;4)	35	6,0 ± 9,7	0,012 (1;2) 0,511 (1;3) 0,407 (1;4) 0,115 (2;3) 0,023 (2;4) 0,370 (3;4)	51	32,0 ± 11,4	0,851 (1;2) < 0,001 (1;3) 0,020 (1;4) 0,007 (2;3) 0,184 (2;4) 0,107 (3;4)
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	7	8,0 ± 14,2		8	8,0 ± 6,0		12	34,0 ± 0,0	
Препараты платины+нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	13	7,0 ± 2,2		11	20,0 ± 5,8		8	25,0 ± 0,0	
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	8	0,0 ± 0,0		4	0,0 ± 0,0		12	6,0 ± 1,4	

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

При анализе ВБП2 у больных с рецидивом серозной карциномы high-grade на фоне 2-й линии химиотерапии при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. не получено достоверных различий между вариантами платиносодержащей химиотерапии, при этом тенденция к увеличению медианы ВБП2 наблюдалась при химиотерапии препаратами платины и таксаны $\pm$ бевацизумаб – $7,0 \pm 13,1$ мес. Аналогичные результаты получены при бесплатиновом интервале 12,0-24,0 мес. При интервале более 24,0 мес. достоверные преимущества в медиане ВБП2 отмечены при химиотерапии препаратами платины и таксаны $\pm$ бевацизумаб – $12,0 \pm 3,9$ мес. ($p = 0,034$) и при химиотерапии препараты платины и таксаны – $8,0 \pm 1,5$ мес. ($p = 0,005$), по сравнению с химиотерапией монотерапия неплатиновым агентом $\pm$ бевацизумаб, при применении которой, половина больных прогрессировала в процессе лечения или сразу при завершении химиотерапии (Таблица 135).

Таблица 135 – Выживаемость без прогрессирования 2 больных с рецидивом серозной карциномы high-grade на фоне 2-й линии химиотерапии в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Вид рецидива Вид лечения	n	Интервал 6,0-12,0 мес.	p*	n	Интервал 12,0- 24,0 мес.	p*	n	Интервал > 24,0 мес.	p*
		Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)			Медиана, мес. (± SE)	
Число больных, n, (%) Всего n=201	60	6,0 ± 0,8	-	58	6,0 ± 0,9	-	83	7,0 ± 1,4	-
Препараты платины+таксаны (1)	32	6,0 ± 0,5	0,433 (1;2) 0,655 (1;3) 0,001 (1;4) 0,101 (2;3) 0,010 (2;4) 0,041 (3;4)	35	6,0 ± 1,2	0,182 (1;2) 0,613 (1;3) 0,010 (1;4) 0,405 (2;3) 0,003 (2;4) 0,009 (3;4)	51	8,0 ± 1,5	0,733 (1;2) 0,867 (1;3) 0,005 (1;4) 0,460 (2;3) 0,034 (2;4) 0,052 (3;4)
Препараты платины+таксаны±бевацизумаб (2)	7	7,0 ± 13,1		8	9,0 ± 5,7		12	12,0 ± 3,9	
Препараты платины+нетаксановый агент±бевацизумаб (3)	13	6,0 ± 2,2		11	6,0 ± 3,3		8	12,0 ± 5,5	
Монотерапия неплатиновым агентом±бевацизумаб (4)	8	0,0 ± 0,0		4	0,0 ± 0,0		12	0,0 ± 0,0	

Примечание: * – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

При анализе ПЖ2 у пациенток с рецидивом серозной карциномы low-grade в зависимости от длительности бесплатинового интервала и варианта 2-й линии химиотерапии, ввиду малого количества больных ($n = 35$) большинство данных не поддавались расчету и не получено статистически значимых результатов. Тем не менее, при бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес. преимущество отмечено при химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, медиана ПЖ2 составила $20,0 \pm 0,0$ мес., при бесплатиновом интервале 12,0-24,0 мес. при химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб – $27,0 \pm 13,4$ мес. и при бесплатиновом интервале $> 24,0$ мес. при химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов — $41,0 \pm 30,0$ мес. соответственно. Аналогичные результаты получены при анализе ВБП2 при бесплатиновом интервале $> 24,0$ мес., достоверные преимущества наблюдались при химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов на 12,0 мес. выше, чем при химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб ($p = 0,033$).

В рамках поддерживающей терапии при платиночувствительном рецидиве рака яичников 61 из 248 больных (24,6 %) назначен бевацизумаб, 10 из 248 (4,0 %) PARP-ингибитор олапариб. Поддерживающая терапия проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медиана ВБП2 у пациенток, получавших олапариб составила $16,0 \pm 1,3$ мес., ОВ2 не достигнута, на момент завершения исследования более половины больных продолжали принимать олапариб (медиана периода наблюдения составила 7,0 мес.). Медиана ВБП2 у пациенток, которым в поддерживающем режиме назначался бевацизумаб, составила $12,0 \pm 1,7$ мес., ОВ2 – $17,0 \pm 7,2$ мес.

9.5 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (многофакторный анализ)

В многофакторный анализ лечения больных с первым рецидивом рака яичников включены те факторы, которые оказывали достоверное влияние на ОВ и

ВБП в однофакторном анализе. На ОВ по результатам однофакторного анализа влияли такие факторы как: длительность бесплатинового интервала, стадия заболевания по классификации FIGO, наличие мутаций в генах BRCA1/2, вариант лечения первого рецидива, число рецидивных опухолей, сроки и оптимальность ПЦР. Статистически значимое влияние на ВБП по результатам однофакторного анализа оказывали такие факторы как: длительность бесплатинового интервала, стадия заболевания по классификации FIGO, гистологический тип опухоли, наличие мутаций в генах BRCA1/2, вариант лечения первого рецидива, число рецидивных опухолей, сроки и оптимальность ПЦР. Таким образом, в многофакторный анализ включено семь факторов, достоверно влияющих на ОВ и восемь факторов, влияющих на ВБП по результатам однофакторного анализа.

Многофакторный анализ не выявил значимого влияния таких факторов, как: длительность бесплатинового интервала, стадия заболевания по классификации FIGO, наличие мутаций в генах BRCA1/2, вариант лечения первого рецидива, число рецидивных опухолей, сроки и оптимальность ПЦР на прогноз жизни больных с первым рецидивом раком яичников.

На прогноз прогрессирования больных с первым рецидивом раком яичников значимо благоприятно влияло наличие мутаций в генах BRCA1/2 риск прогрессирования снижался на 30,0 % (95 % ДИ для ОР 0,5-0,9) по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено. При наличии одной рецидивной опухоли риск прогрессирования снижался на 30,0 % (95 % ДИ для ОР 0,5-0,9) по сравнению с больными, у которых рецидив был представлен более, чем одной рецидивной опухолью (Таблица 136).

Таблица 136 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 %) ДИ
Статус мутаций в генах BRCA1/2		
Мутаций нет	-	С
Мутации BRCA1/2	0,016	0,7 (0,5-0,9)

Продолжение таблицы 136

Фактор	p	ОР (95 %) ДИ
Число рецидивных опухолей		
Одна рецидивная опухоль	0,004	0,7 (0,5-0,9)
Более одной рецидивной опухоли	-	С

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

9.6 Заключение

Таким образом, подводя итоги по главе, посвященной лечению первого рецидива рака яичников следует отметить, что чаще всего первый рецидив является платиночувствительным – 69,7 %. Данные ретроспективного анализа показали, что у 87,1 % больных в лечении первого рецидива применялась противоопухолевой лекарственной терапии 2-й линии и только у 12,9 % больных была выполнена повторная циторедукция с последующим проведением химиотерапии.

В однофакторном анализе статистически значимо влияли на ОВ такие факторы, как: длительность бесплатинового интервала, стадия заболевания по классификации FIGO, наличие мутаций в генах BRCA1/2, вариант лечения первого рецидива, число рецидивных опухолей, сроки и оптимальность ПЦР. Статистически значимое влияние на ВБП оказывали такие факторы, как: длительность бесплатинового интервала, стадия заболевания по классификации FIGO, гистологический тип опухоли, наличие мутаций в генах BRCA1/2, вариант лечения первого рецидива, число рецидивных опухолей, сроки и оптимальность ПЦР.

Чем позже возникает рецидив, тем статистически достоверно выше ОВ и ВБП и наоборот, чем выше стадия заболевания и количество рецидивных опухолей, тем статистически достоверно ниже ОВ и ВБП. Гистологический тип опухоли статистически значимо влиял только на ВБП. У больных серозной карциномой яичников high-grade ВБП была достоверно ниже, чем у больных с серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности. У больных с рецидивом BRCA-ассоциированного рака яичников была достоверно выше ОВ и ВБП, чем больные с отрицательным статусом мутаций. Больные, которым по

поводу рецидива проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией имеют достоверные преимущества в ОВ и ВБП по сравнению с больными, которым проводилась только химиотерапия 2-й линии. Максимальная ОВ при этом наблюдается только при повторной циторедукции в полном объеме. Достоверное положительное влияние сроков и оптимальности ПЦР отмечено на ОВ и ВБП при условии проведения ПЦР в полном объеме. Частота платиночувствительных рецидивов у пациентов с повторной циторедукцией и последующей химиотерапией была 82,6 %, что выше на 19,7 % по сравнению с пациентками, которым проводилась только 2-я линия химиотерапии.

У больных раком яичников I-IV стадий с ПЦР частота платиночувствительных рецидивов выше на 12,9 % по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после неоадьювантной химиотерапии. У больных раком яичников III-IVB стадий с ПЦР частота платиночувствительных рецидивов выше на 11,3 %.

Анализ ОВ2 и ВБП2 с учетом длительности бесплатинового интервала показал, что наиболее эффективной схемой лечения первого рецидива рака яичников при бесплатиновом интервале $< 6,0$ мес. была химиотерапия неплатиновым агентом $\pm$ бевацизумаб, при проведении которой у больных отмечается достоверно выше ВБП2, без достоверного увеличения ОВ2, по сравнению с химиотерапией в комбинации препаратов платины и таксанов или нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб. При бесплатиновом интервале $\geq 6,0$ мес. наиболее эффективной была химиотерапия комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, назначений которой статистически значимо увеличивало ВБП2, без достоверного влияния на ОВ2.

При бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес., 12,0-24,0 мес. и более 24,0 мес. наиболее эффективной химиотерапией, имеющей максимальные результаты ОВ2 и ВБП2 была комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб, препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб и препаратов платины и таксанов соответственно.

ГЛАВА 10. ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОК И ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ PD-L1 ПРИ СЕРОЗНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Иммунные клетки микроокружения играют определенную роль в развитии патогенетического процесса при злокачественных новообразованиях, моделируя, в конечном итоге, прогноз заболевания. Данная глава посвящена изучению иммунокомпетентных клеток в опухолевом микроокружении при раке яичников. На основании имеющихся противоречивых данных о взаимосвязи экспрессии CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, PD-L1 и прогноза выживаемости, мы сочли возможным включить в работу исследование данных показателей и их взаимосвязь с выживаемостью в группе больных серозным раком яичников.

10.1 Клиническая характеристика больных

В Таблице 137 представлена общая клинико-морфологическая характеристика данной группы больных. Медиана возраста составила 57,5 года. У 80,0 % больных заболевание носило распространенный характер и выявлялось на III-IV стадии. По гистологическому типу серозной карциномы у 81,7 % была выявлена серозная карцинома high-grade и у 18,3 % серозная карцинома low-grade. На долю первичных циторедукций пришлось 70,0 %. При этом циторедукции первичные и интервальные, выполненные в полном и оптимальном объеме составили 57,5 %. Все больные в первой линии химиотерапии применялась комбинация препаратов платины и таксанов. Мутация в генах BRCA1/2 выявлена у 28,3 % больных раком яичников. Положительная экспрессия PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$) определялась у 39,2 % больных и была у 14 больных серозной карциномой high-grade, при этом ни у одной больной с PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$) не выявлена мутация в генах BRCA1/2.

Таблица 137 – Характеристика больных раком яичников I-IV стадий, которым проведено исследование PD-L1 статуса и опухоль ассоциированных иммунных клеток

Признак	Число больных	Доля больных, %
Число больных: n=120, 100,0 %		
Медиана возраста 57,5 [47,0; 66,0] лет		
Стадия		
I	14	11,7
II	10	8,3
III	50	41,7
IV	46	38,3
Степень злокачественности серозной карциномы		
Серозная карцинома low-grade	22	18,3
Серозная карцинома high-grade	98	81,7
Сроки циторедукции		
Первичная циторедукция	84	70,0
Интервальная циторедукция	36	30,0
Сроки и оптимальность циторедукции		
Первичные	81	67,5
-полные и оптимальные	53	44,2
-неоптимальные	28	23,3
Интервальные	37	30,8
-полные и оптимальные	16	13,3
-неоптимальные	21	17,5
-нет данных	2	1,7
Статус мутаций в генах BRCA1/2		
Мутации в генах BRCA1/2	34	28,3
Мутаций нет	86	71,7
Экспрессия PD-L1		
CPS < 1	106	88,3
CPS ≥ 1	14	11,7
CPS > 50	0	0

Для определения взаимосвязи между экспрессией опухоль-ассоциированных иммунных клеток CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 при серозном раке яичников и выживаемостью пациенток мы применяли методы корреляционного анализа с построением диаграмм рассеяния и ROC-анализа. При построении диаграмм рассеяния в качестве показателя результата выбран летальный исход, так как общая выживаемость является кардинальным показателем, оценивающим лечение

больных. Представленные на Рисунках 102-106 диаграммы рассеяния, отображают уровни экспрессии рецепторов CD (в %) и показателей смерти пациенток, которые наглядно демонстрируют, что для рецепторов CD3, CD4 и CD8 все или почти все смерти группируются при значениях ниже 60,0 %. Для рецепторов CD14, CD16 прослеживается аналогичная тенденция, но менее выраженная.

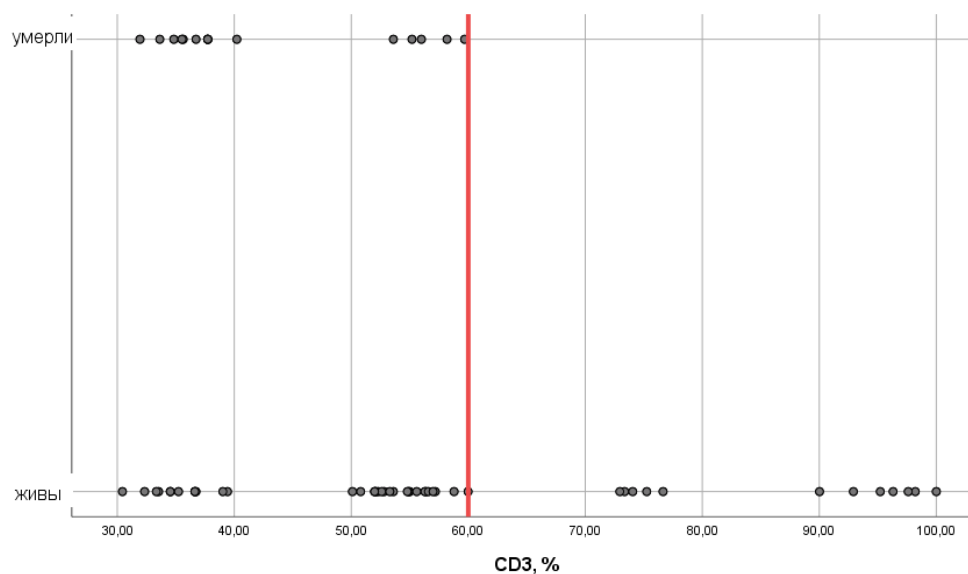


Рисунок 102 – Определение границы отсечения для рецептора CD3 у больных серозным раком яичников I-IV стадий

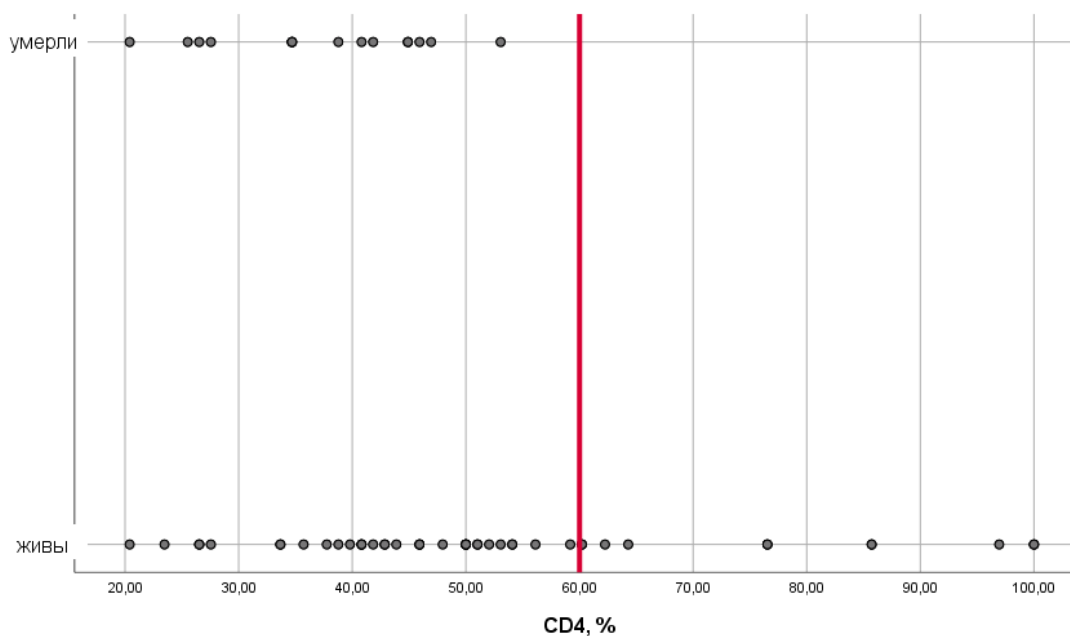


Рисунок 103 – Определение границы отсечения для рецептора CD4 у больных серозным раком яичников I-IV стадий

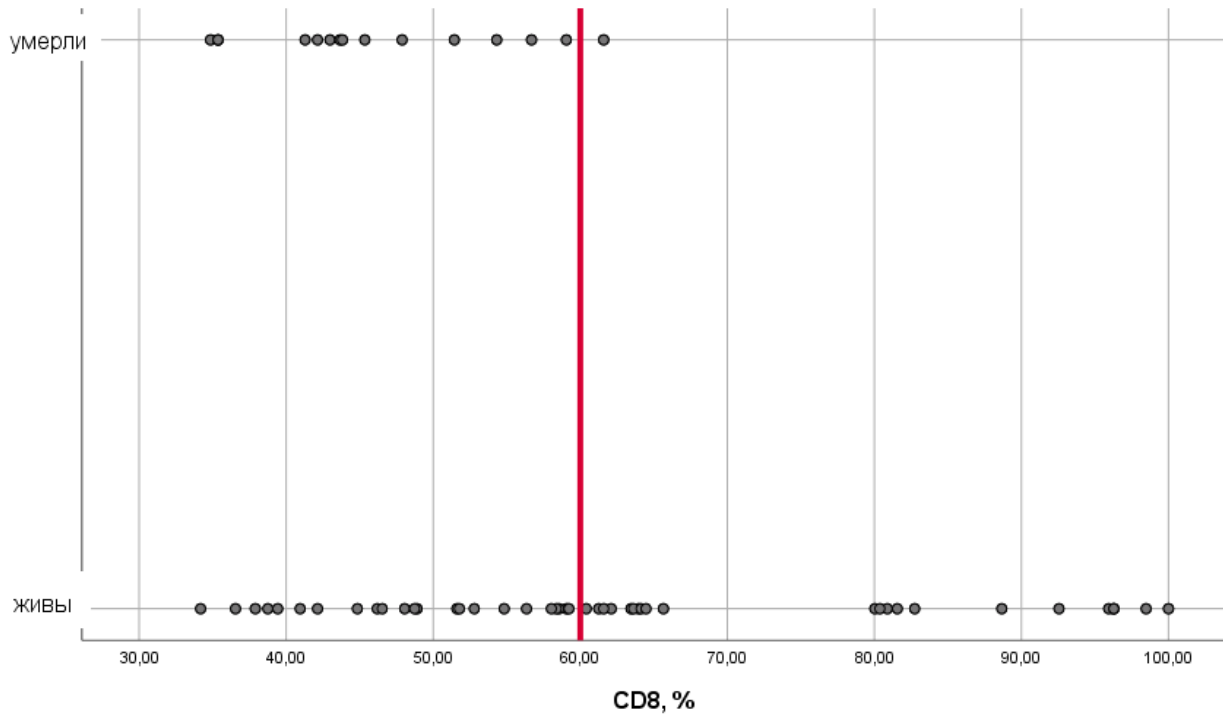


Рисунок 104 – Определение границы отсечения для рецептора CD8 у больных серозным раком яичников I-IV стадий

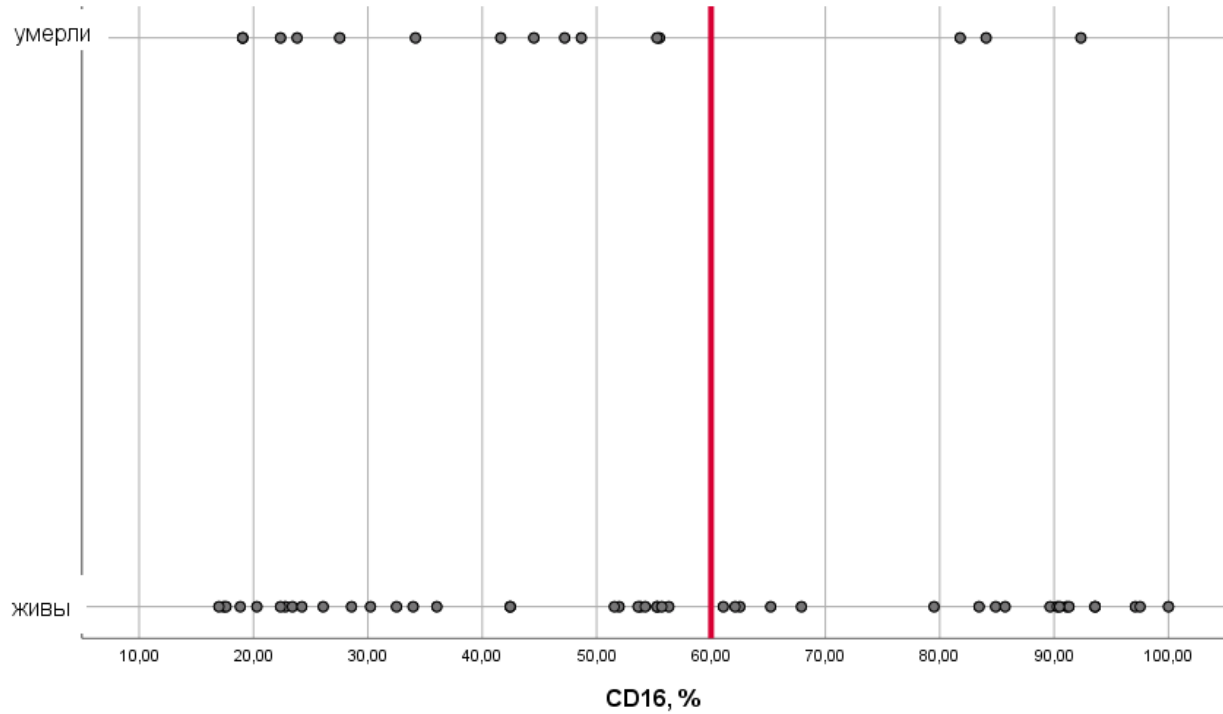


Рисунок 105 – Определение границы отсечения для рецептора CD16 у больных серозным раком яичников I-IV стадий

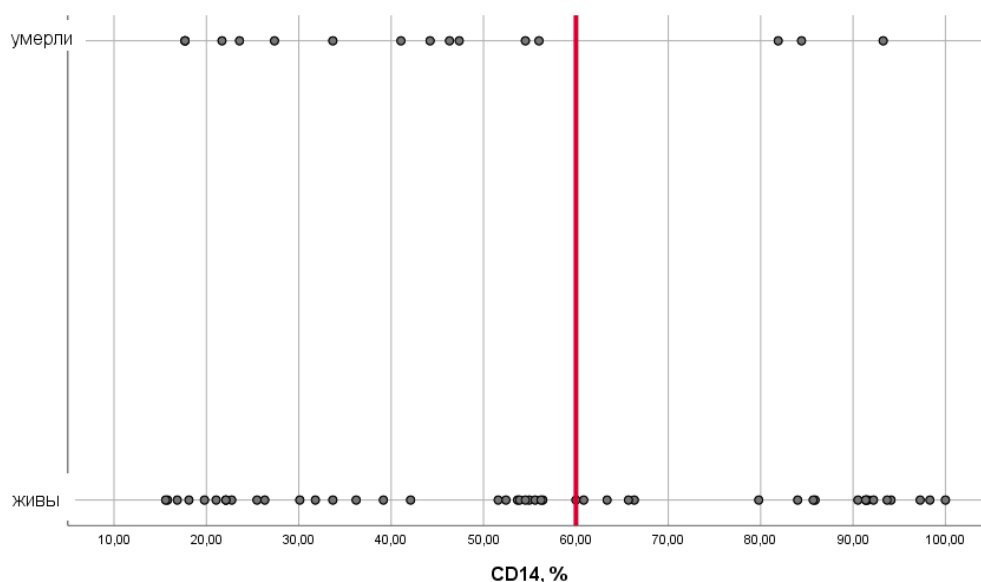


Рисунок 106 – Определение границы отсечения для рецептора CD14 у больных серозным раком яичников I-IV стадий

Дополнительно для определения порогов отсечения был использован ROC-анализ. Данная методика анализа может позволить наглядно сравнить и оценить качество моделей бинарных классификаторов. Метод основан на определении оптимального порога разделения для отнесения объектов к тому или иному классу путем построения ROC-кривых и расчета площади под ROC-кривой. На рисунке 107 представлены ROC кривые для уровней экспрессии рецепторов CD на Т-лимфоцитах и опухоль-ассоциированных макрофагах. В Таблице 138 представлены площади под ROC-кривой. Таким образом, наиболее информативной с точки зрения связи с общей выживаемости пациенток являются уровни экспрессии рецепторов CD3, CD4, CD8, CD14 CD16 $\geq 60,0$ %, что подтверждает результаты анализа диаграмм рассеяния и позволяет нам использовать их в качестве предикторов летального исхода как показателя эффективности лечения.

Таблица 138 – Площади под ROC-кривой для уровней экспрессии рецепторов CD у больных серозным раком яичников I-IV стадий

Показатели экспрессии CD	Площадь под ROC-кривой
CD3, %	0,686
CD4, %	0,743

Продолжение таблицы 138

CD8, %	0,780
CD14, %	0,610
CD16, %	0,610

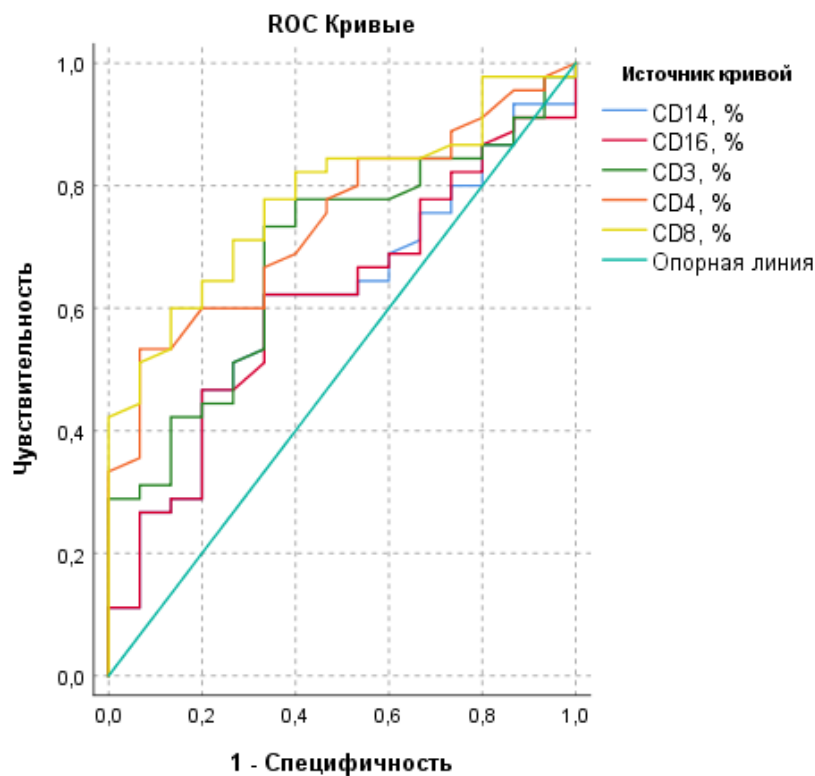


Рисунок 107 – ROC-кривые для уровней экспрессии рецепторов CD у больных серозным раком яичников I-IV стадий

Для выявления оптимального порога отсечения были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности для каждого уровня экспрессии рецепторов CD и определен индекс Юдена, который позволяет получить оптимальный порог отсечения по его максимальному значению. Для различных рецепторов CD порог колебался от 57,6 % до 60,8 % информативных показателей экспрессии рецепторов CD.

На основании результатов анализа диаграмм рассеяния и ROC-анализа с расчетом индекса Юдена за порог отсечения уровней экспрессии рецепторов CD на Т-лимфоцитах и опухоль-ассоциированных макрофагах принято 60,0 %. Данное значение решено использовать для удобства расчетов и единообразия.

Экспрессия рецептора CD3 на Т-лимфоцитах и опухоль-ассоциированных макрофагах более 60,0 % наблюдалась у 20,0 % больных, CD4 – у 18,3 %, CD8 – у 38,3 %, CD16 – у 36,7 % и CD14 – у 36,7 % больных (Таблица 139).

Таблица 139 – Частота экспрессии рецепторов CD $\geq$ 60,0 % на Т-лимфоцитах и опухоль-ассоциированных макрофагах у больных серозным раком яичников I-IV стадий

Признак	Число больных	Доля больных, %
Экспрессия рецепторов CD на Т-лимфоцитах		
CD3	24	20,0
CD4	22	18,3
CD8	46	38,3
CD16	44	36,7
Экспрессия рецепторов CD опухоль-ассоциированных макрофагов		
CD14	44	36,7

Пятилетняя ОВ у 120 больных серозным раком яичников, включенных в исследование, составила $62,4 \pm 5,1$ %, медиана ПЖ больных – не достигнута, при медиане периода наблюдения 41,0 (13,0-104,0) мес. 5-летняя ВБП больных составила $46,6 \pm 6,7$ %, медиана ВБП – $41,0 \pm 17,3$ мес.

10.2 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (однофакторный анализ)

Проведен однофакторный анализ у 120 больных серозным раком яичников, для анализа ОВ и ВБП, в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: стадии по классификации FIGO, гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2, сроков и оптимальности циторедукции, экспрессии в опухолевой ткани лиганда PD-L1 и экспрессии рецепторов CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 на Т-лимфоцитах и макрофагах. Результаты проведенного анализа суммированы в Таблицах 140, 141.

Таблица 140 – Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от основных клинико-морфологических факторов прогноза и методов лечения

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Стадия (n=120)					
I (1)	14	100,0 ± 0,0	НД	0,117 (1;3)	0,0
II (2)	10	100,0 ± 0,0	НД	0,001 (1;4)	0,0
III (3)	52	80,8 ± 5,5	НД	0,162 (2;3)	0,3 (0,2-0,7)
IV (4)	44	33,3 ± 11,7	36,0±5,8	0,006 (2;4) 0,002 (3;4)	C
Гистологический тип (n = 120)					
Серозная карцинома low-grade	18	77,8 ± 9,8	НД	< 0,001	0,2 (0,1-0,5)
Серозная карцинома high-grade	102	67,6 ± 5,5	53,0 ± 0,53		C
Статус мутаций в генах BRCA1/2 (n = 120)					
Мутаций нет	86	66,4 ± 5,5	НД	0,084	C
Мутации BRCA1/2	34	87,4 ± 5,9	НД		0,4 (0,1-1,2)
Сроки циторедукции (n = 120)					
ПЦР	88	81,6 ± 4,6	НД	<0,001	C
ИЦР	32	56,3 ± 8,8	45,0±13,1		3,6 (1,8-7,5)
Оптимальность циторедукции (n = 118)					
ПЦР полная и оптимальная (1)	58	83,1 ± 5,7	НД	0,05 (1;2) 0,002 (1;3)	C
ПЦР неоптимальная (2)	26	65,8 ± 1,0	НД	< 0,001 (1;4)	2,5 (1,1-6,7)
ИЦР полная и оптимальная (3)	6	33,3 ± 19,2	31,0 ± 7,5	0,221 (2;3) 0,033 (2;4)	5,2 (1,6-17,2)
ИЦР неоптимальная (4)	28	25,0 ± 10,0	28,0 ± 9,6	0,748 (3;4)	5,9 (2,6-13,8)
Экспрессия рецепторов CD на Т-лимфоцитах (n = 120)					
CD3 < 60,0 %	96	67,2 ± 6,0	НД	0,003	C
CD3 ≥ 60,0 %	24	100,0 ± 0,0	НД	0,004	0,1 (0,1-0,2)
CD4 < 60,0 %	98	63,1 ± 6,0	НД		C
CD4 ≥ 60,0 %	22	100,0 ± 0,0	НД		0,1 (0,1-0,2)
CD8 < 60,0 %	74	53,6 ± 7,5	НД		C
CD8 ≥ 60,0 %	46	95,0 ± 3,4	НД	< 0,001	0,1 (0,1-0,4)
CD16 < 60,0 %	76	63,7 ± 6,3	НД	0,090	C
CD16 ≥ 60,0 %	44	86,1 ± 5,3	НД		0,5(0,2-1,2)
Экспрессия рецепторов CD опухоль-ассоциированных макрофагов (n = 120)					
CD14 < 60,0 %	76	63,7 ± 6,3	НД	0,090	C
CD14 ≥ 60,0 %	44	86,1±5,3	НД		0,5 (0,2-1,1)
Экспрессия PD-L1 (n = 120)					
CPS < 1	106	85,7 ± 9,4	НД	0,259	0,5 (0,1-1,9)
CPS ≥ 1	14	68,2 ± 5,4	НД		C

Примечание: * НД – не достигнута, в течение периода наблюдения выбыло менее 50,0 % пациентов. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия и относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

Таблица 141 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников в зависимости от основных клинико-морфологических факторов прогноза и методов лечения

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (± SE)	Медиана, мес. (± SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Стадия (n=120)					
I (1)	14	100,0 ± 0,0	НД	0,013 (1;2) 0,007 (1;3) < 0,001 (1;4) 0,760 (2;3) 0,002 (2;4) < 0,001 (3;4)	0,00 (0,00-0,00)
II (2)	10	50,0 ± 17,7	НД		0,2 (0,1-0,7)
III (3)	52	50,1 ± 8,3	НД		0,3 (0,2-0,5)
IV (4)	44	10,4 ± 6,1	29,0±5,8		C
Гистологический тип (n = 120)					
Серозная карцинома low-grade	18	33,2 ± 5,8	32,0 ± 3,6	0,003	2,3 (1,3-4,2)
Серозная карцинома high-grade	102	22,2 ± 9,8	9,0 ± 1,05		C
Статус мутаций в генах BRCA1/2 (n = 120)					
Мутаций нет	86	0,0 ± 0,0	21,0 ± 0,6	0,004	2,1 (1,3-3,6)
Мутации BRCA1/2	34	54,7 ± 5,5	НД		C
Сроки циторедукции (n = 120)					
ПЦР	88	51,6 ± 6,0	НД	<0,001	C
ИЦР	32	16,7 ± 7,0	12,0 ± 3,5		3,0 (1,8-4,9)
Оптимальность циторедукции (n=118)					
ПЦР полная и оптимальная (1)	58	59,6 ± 7,5	78,0 ± 16,9	0,003 (1;2) < 0,001 (1;3) < 0,001 (1;4) 0,207 (2;3) < 0,001 (2;4) 0,007 (3;4)	C
ПЦР неоптимальная (2)	26	9,8 ± 9,1	29,0 ± 5,6		2,7 (1,4-5,5)
ИЦР полная и оптимальная (3)	6	13,8 ± 12,0	28,0 ± 6,5		4,1 (1,9-8,7)
ИЦР неоптимальная (4)	28	6,3 ± 5,9	10,0 ± 0,6		11,6 (5,8-23,2)
Экспрессия рецепторов CD на Т-лимфоцитах (n = 120)					
CD3 < 60,0 %	96	36,5 ± 5,5	26,0 ± 2,9	< 0,001	C
CD3 ≥ 60,0 %	24	77,8 ± 9,8	НД		0,2 (0,1-0,5)
CD4 < 60,0 %	98	37,0 ± 5,6	29,0 ± 2,9	< 0,001	C
CD4 ≥ 60,0 %	22	77,8 ± 9,8	НД		0,2 (0,1-0,6)
CD8 < 60,0 %	74	29,8 ± 6,2	20,0 ± 2,1	< 0,001	C
CD8 ≥ 60,0 %	46	67,8 ± 7,7	НД		0,2 (0,1-0,4)
CD16 < 60,0 %	76	38,8 ± 6,3	33,0 ± 7,99	0,168	C
CD16 ≥ 60,0 %	44	56,0 ± 7,9	НД		0,7 (0,4-1,2)
Экспрессия рецепторов CD опухоль-ассоциированных макрофагов (n = 120)					
CD14 < 60,0 %	76	38,8 ± 6,3	33,0 ± 7,9	0,168	C
CD14 ≥ 60,0 %	44	56,0 ± 7,9	НД		0,7 (0,4-1,2)

Продолжение таблицы 141

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % ($\pm$ SE)	Медиана, мес. ($\pm$ SE)	p*	ОР (95 % ДИ)
Экспрессия PD-L1 (n = 120)					
CPS < 1	106	85,7 $\pm$ 9,4	НД	0,007	0,2 (0,1-0,8)
CPS $\geq$ 1	14	38,5 $\pm$ 5,4	29,0 $\pm$ 5,5		С

Примечание: * НД – не достигнута, в течение периода наблюдения выбыло менее 50% пациентов. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия и относительные риски. ПЦР-первичная циторедуктивная операция, ИЦР-интервальная циторедуктивная операция.

По результатам проведенного однофакторного анализа данных, на ОВ статистически значимо неблагоприятно влияли такие факторы как: распространенная стадия заболевания ($p = 0,002$), гистологический тип опухоли – серозная карцинома high-grade ($p < 0,001$), первичная циторедукция в неоптимальном объеме ($p = 0,05$) или интервальная циторедукция в любом объеме ($p = 0,002$ и $p < 0,001$, соответственно), экспрессия рецепторов CD3, CD4, CD8 < 60,0 % на Т-лимфоцитах ($p = 0,003$, $p = 0,004$, $p < 0,001$, соответственно). Другие факторы не оказывающие влияния на ОВ были: наличие мутаций в генах BRCA1/2 ($p = 0,084$) и экспрессия PD-L1 ($p = 0,259$).

Факторами, оказывающими значимо благоприятное влияние на ВБП, были: начальные стадии заболевания ($p < 0,001$, $p = 0,002$, соответственно), положительный мутационный статус в генах BRCA1/2 ($p = 0,004$), первичная циторедукция в полном или оптимальном объеме ($p = 0,003$), экспрессия CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$, PD-L1/CPS < 1 ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,007$, соответственно). Единственным фактором, которые не оказывал значимого влияния на ВБП, был гистологический тип опухоли.

Также мы провели анализ экспрессии рецепторов CD $\geq 60,0$ % внутри каждой группы в зависимости от статуса PD-L1. Выявлено, что риск смерти достоверно снижался, у пациенток с экспрессией CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$ % и отрицательным статусом PD-L1 (CPS < 1). Риск смерти также достоверно снижался у больных с экспрессией CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 $\geq 60,0$ % и положительным статусом PD-L1 (CPS ≥ 1). Риск прогрессирования достоверно снижался у пациенток с серозным раком яичников только при отрицательном статусе PD-L1 и CD3 CD4, CD8 $\geq 60,0$ % (Таблицы 142, 143).

Таблица 142 – Общая выживаемость больных серозным раком яичников в зависимости от экспрессии маркеров и экспрессии PD-L1 (регрессия Кокса, однофакторный анализ)

Статус PD-L1	Экспрессия CD	p	ОР (95% ДИ)
CPS < 1	CD3 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,034 (0,027-0,040)
	CD4 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,034 (0,028-0,041)
	CD8 $\geq$ 60,0 %	0,002	0,104 (0,025-0,438)
	CD16 $\geq$ 60,0 %	0,336	0,636 (0,257-1,571)
	CD14 $\geq$ 60,0 %	0,327	0,636 (0,257-1,571)
CPS $\geq$ 1	CD3 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,029 (0,013-0,044)
	CD4 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,029 (0,013-0,044)
	CD8 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,020 (0,0038-0,038)
	CD16 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,011 (0,0009-0,029)
	CD14 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,011 (0,0009-0,029)

Примечание – жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски

Таблица 143 – Выживаемость без прогрессирования больных серозным раком яичников в зависимости от экспрессии маркеров и экспрессии PD-L1 (регрессия Кокса, однофакторный анализ)

Статус PD-L1	Экспрессия CD	p	ОР (95 % ДИ)
CPS < 1	CD3 $\geq$ 60,0 %	0,003	0,209 (0,075-0,580)
	CD4 $\geq$ 60,0 %	0,004	0,224 (0,081-0,623)
	CD8 $\geq$ 60,0 %	< 0,001	0,244 (0,129-0,463)
	CD16 $\geq$ 60,0 %	0,761	0,918 (0,527-1,597)
	CD14 $\geq$ 60,0 %	0,761	0,918 (0,527-1,597)
CPS $\geq$ 1	CD3 $\geq$ 60,0 %	0,593	0,029 (0,0-12441)
	CD4 $\geq$ 60,0 %	0,593	0,029 (0,0-12441)
	CD8 $\geq$ 60,0 %	0,505	0,02 (0,0-2041)
	CD16 $\geq$ 60,0 %	0,446	0,011 (0,0-1184)
	CD14 $\geq$ 60,0 %	0,446	0,011 (0,0-1184)

Примечание: Жирным шрифтом выделены статистически значимые относительные риски.

10.3 Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных (многофакторный анализ)

При проведении многофакторного анализа показателей выживаемости больных серозной карциномой яичников анализировали те факторы, которые

оказывали достоверное влияние на ОВ и ВБП в однофакторном анализе. По результатам однофакторного анализа на ОВ влияли такие факторы, как: стадия заболевания, гистологический тип опухоли, сроки и оптимальность циторедукции, экспрессия рецепторов CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 на Т-лимфоцитах и макрофагах в опухолевом микроокружении. Статистически значимое влияние на ВБП по результатам однофакторного анализа оказывали такие факторы как: стадия заболевания, наличие мутации в генах BRCA1/2, сроки и оптимальность циторедукции, экспрессии рецепторов CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 на Т-лимфоцитах и макрофагах в опухолевом микроокружении и экспрессия PD-L1. Таким образом, в многофакторный анализ включено девять факторов, достоверно влияющих на ОВ и десять факторов, влияющих на ВБП по результатам однофакторного анализа.

На прогноз жизни больных серозным раком яичников значимо благоприятно влияло выполнение ПЦР, при которой риск смерти снижался на 29,0 % (95 % ДИ для ОР 0,6-0,9), по сравнению с больными, которым хирургическое лечение выполнено после неoadъювантной химиотерапии. При экспрессии рецепторов CD $\geq$ 60,0 % в опухолевой ткани у больных серозным раком яичников риск смерти снижался при CD3 на 3,3 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,2), при CD4 риск смерти снижался на 3,3 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,2) и при CD8 риск смерти снижался на 9,2 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,4) (Таблица 144).

Таблица 144 – Общая выживаемость больных серозным раком яичников в зависимости от клинико-морфологических факторов прогноза (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Сроки циторедукции		
Первичная циторедукция	0,001	0,71 (0,62-0,92)
Интервальная циторедукция	-	С
Экспрессия рецепторов CD < 60,0 %		
Экспрессия CD3 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,033 (0,27-0,038)
Экспрессия CD3 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD4 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,033 (0,027-0,040)

Продолжение таблицы 144

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Экспрессия CD4 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD8 ≥ 60,0 %	0,002	0,092 (0,022-0,388)
Экспрессия CD8 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD14 ≥ 60,0 %	0,084	0,476 (0,194-1,164)
Экспрессия CD14 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD16 ≥ 60,0 %	0,102	0,479 (0,194-1,464)
Экспрессия CD16 < 60,0 %	-	С

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые различия и относительные риски. Оценивание проведено с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок

На прогноз прогрессирования значимо благоприятно влияла стадия заболевания, при II и III стадии риск прогрессирования снижался на 70,0 % (95 % ДИ для ОР для II стадии составляет 2,2–14,3, для III стадии – 0,2-0,6) по сравнению с больными IV стадии. Наличие мутации в генах BRCA1/2 снижало риск прогрессирования на 30,0 % (95% ДИ для ОР 0,2-0,9), по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено. У больных с ПЦР риск прогрессирования снижался на 30,0 % (95 % ДИ для ОР 1,2-0,8), по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после неоадьювантной химиотерапии. При экспрессии рецепторов CD ≥ 60,0 % в опухолевом микроокружении риск прогрессирования снижался при CD3 на 18,8 % (95 % ДИ для ОР 0,2-0,5), при CD4 риск прогрессирования снижался на 19,9 % (95 % ДИ для ОР 0,2-0,6) и при CD8 риск смерти снижался на 23,2 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,4) (Таблица 145).

Таблица 145 – Выживаемость без прогрессирования больных серозным раком яичников в зависимости от клинко-морфологических факторов прогноза (многофакторный анализ)

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Стадия		
I	0,953	0,0 (0,0-0,0)
II	0,038	0,3 (0,096-0,938)
III	0,001	0,3 (0,187-0,632)
IV	-	С
Статус мутаций в генах BRCA1/2		

Продолжение таблицы 145

Фактор	p	ОР (95 % ДИ)
Мутации BRCA1/2	0,014	0,7 (0,15-0,89)
Мутаций нет	-	С
Сроки циторедукции		
Первичная циторедукция	0,013	0,7 (0,16-0,83)
Интервальная циторедукция	-	С
Экспрессия рецепторов CD < 60,0 %		
Экспрессия CD3 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,188 (0,068-0,520)
Экспрессия CD3 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD4 $\geq$ 60,0 %	0,001	0,199 (0,072-0,552)
Экспрессия CD4 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD8 $\geq$ 60,0 %	<0,001	0,232 (0,123-0,439)
Экспрессия CD8 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD14 $\geq$ 60,0 %	0,175	0,686 (0,396-1,189)
Экспрессия CD14 < 60,0 %	-	С
Экспрессия CD16 $\geq$ 60,0 %	0,178	0,686 (0,396-1,189)
Экспрессия CD16 < 60,0 %	-	С

Примечание – жирным шрифтом выделены статистически значимые различия и относительные риски. Оценивание проведено с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок.

10.4 Заключение

Таким образом, подводя итоги по главе, посвященной иммунологической характеристике иммунных клеток опухолевого микроокружения CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 и экспрессии рецепторов PD-L1, при серозной карциноме яичников по результатам диаграмм рассеяния и ROC-кривых, подтвержденных показателями чувствительности и специфичности, индексом Юдена выявлено, что на ОВ и ВБП больных влияет экспрессия рецепторов CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 $\geq$ 60,0 %. Положительная экспрессия PD-L1 (CPS $\geq$ 1) в опухолевом микроокружении выявлена у 11,7 % пациенток, при этом только при серозной карциноме high-grade.

По результатам однофакторного анализа значимо неблагоприятное влияние на ОВ продемонстрировали распространенная стадия заболевания (III-IV), серозная карцинома типа high-grade, ПЦР в неоптимальном объеме или ИЦР в любом объеме, уровень экспрессии рецепторов CD3, CD4, CD8 на тимусзависимых иммунных клетках микроокружения опухоли < 60,0 %. Наличие мутаций в генах BRCA1/2 и экспрессия PD-L1 не доказали взаимосвязи с ОВ при раке яичников.

Несколько шире оказался спектр факторов, значимо и благоприятно влияющих на ВБП: начальные стадии заболевания (I-II), наличие мутаций в генах BRCA1/2, ПЦР в полном или оптимальном объеме, экспрессия CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$ %, PD-L1 / CPS < 1 . Гистологический тип опухоли не оказывал значимого влияния на ВБП.

По результатам однофакторного анализа с применением регрессии Кокса риск смерти достоверно был ниже у пациенток с экспрессией CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$ % и отрицательным статусом PD-L1 (CPS < 1), чем у пациенток с экспрессией CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$ % и положительным статусом PD-L1 (CPS ≥ 1). Риск смерти достоверно снижался у пациенток с положительным статусом PD-L1 (CPS ≥ 1) и CD14, CD16 $\geq 60,0$ %. Риск прогрессирования достоверно снижался у пациенток с серозным раком яичников только при отрицательном статусе PD-L1 (CPS < 1) и CD3 CD4, CD8 $\geq 60,0$ %.

При многофакторном анализе достоверно благоприятно влияли на ОВ такие факторы, как: ПЦР, экспрессия CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$ % на Т-лимфоцитах в опухоли. Также дополнительно на ВБП значимо благоприятно влияли такие факторы, как: промежуточная стадия заболевания, наличие мутации в генах BRCA, ПЦР, экспрессия CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$ % на Т-лимфоцитах в опухолевом микроокружении.

ГЛАВА 11. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рак яичников по мнению современных онкологов, является второй по распространенности и опасности онкогинекологической патологией в мире, имеет географические особенности заболеваемости, высокий пожизненный риск заболеваемости (1,4 %), однако, в связи с новыми методами лечения демонстрирует тенденцию к снижению смертности [94].

Лечение рака яичников I-IV стадий является комплексной программой, включающей сочетание хирургического вмешательства и применение противоопухолевой лекарственной терапии. На фоне значительного улучшения диагностических методологий и возрастающей доли пациенток с впервые выявленным раком яичников на ранних стадиях, выявление рака яичников на распространенных стадиях опухолевого процесса остается стабильно частым [26, 36, 50, 69, 71, 104, 109, 155].

В нашем исследовании 5-летняя ОВ (с учетом всех стадий) достигала 61,8 %, что достоверно не отличается от показателей, опубликованных в систематическом обзоре 159 статей Maleki Z. с соавт. (2023). В данной публикации 5-летняя ОВ составила 59,6 %. При этом показана зависимость ОВ при раке яичников от проживания на разных континентах. В азиатских странах ОВ выше, чем в других регионах [230].

Нами было получено закономерное снижение ОВ и ВБП по мере увеличения возраста, согласно полученным данным сформированы три возрастные группы, значимо отличающиеся по риску смерти: 50 лет и моложе, 51-70 лет, 71 год и старше. Пятилетняя ОВ больных в возрасте 50 лет и моложе составила $76,4 \pm 2,8$ %, больных в возрасте 51-70 лет – $54,3 \pm 2,9$ %, больных 71 год и старше – $17,3 \pm 9,0$ % ($p < 0,001$ для всех сравниваемых групп). Пятилетняя ВБП у больных в возрасте 50 лет и моложе составила $53,0 \pm 3,2$ %, в возрасте 51-70 лет – $34,7 \pm 2,7$ %, 71 год и старше – $16,1 \pm 8,3$ % ($p < 0,001$ для всех сравниваемых групп). Неблагоприятное прогностическое влияние возраста при раке яичников отмечено и другими авторами [134].

При раке яичников именно стадия заболевания считается основным прогностическим фактором, в нашей работе ОВ и ВБП больных достоверно снижались с увеличением стадии рака яичников, так при I стадии 5-летняя ОВ $81,8 \pm 3,1 \%$, при II стадии – $73,8 \pm 6,3 \%$, III стадии – $52,4 \pm 3,1 \%$ и IV стадии – $41,1 \pm 5,5 \%$ ($p < 0,0001$), 5-летняя ВБП составила соответственно $65,6 \pm 3,8 \%$, $49,5 \pm 7,0 \%$, $30,4 \pm 2,7 \%$ и $19,6 \pm 4,5 \%$ ($p < 0,0001$). Полученные результаты ОВ и ВБП несколько выше, чем в работах Громова Д.Д. (2023), Shao С. с соавт. (2023), Chang L.C. с соавт. (2018) и других, вероятно за счет применения новых опций противоопухолевой лекарственной терапии, появившихся в последнее время в результате обобщения и применения опыта клиницистов [39, 197, 198].

Для анализа нами сформированы три группы больных – больные с ранними (IA-IIA), промежуточными (IIB-IIIB) и поздними (IIIC-IVB) стадиями рака яичников, у которых наблюдались достоверные различия в ОВ и ВБП. У больных раком яичников IA-IIA стадий медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ составила $82,1 \pm 2,9 \%$ ($p < 0,005$), при IIB-IIIB стадиях медиана ПЖ составила $245,0 \pm 87,6$ мес., 5-летняя ОВ $77,0 \pm 5,0 \%$ ($p < 0,001$), при IIIC-IVB стадиях медиана ПЖ составила $51,0 \pm 3,9$ мес., 5-летняя ОВ $44,9 \pm 2,9 \%$ ($p < 0,001$). Показатели ВБП при IA-IIA стадиях достигали максимальных значений по сравнению с другими группами больных, медиана ВБП составила $185,0 \pm 31,7$ мес., 5-летняя ВБП $65,6 \pm 3,5 \%$ ($p = 0,024$). Медиана ВБП и 5-летняя ВБП при IIB-IIIB стадиях составили $67,0 \pm 8,8$ мес. и $55,4 \pm 5,7 \%$ ($p < 0,001$) и были минимальными при IIIC-IVB стадиях – $18,0 \pm 1,2$ мес. и $23,1 \pm 2,4 \%$ ($p < 0,001$).

Показатели ОВ и ВБП при раке яичников сильно различаются не только в зависимости от стадии, но и от гистологического типа опухоли. В нашем исследовании самым распространенным патоморфологическим вариантом рака яичников была серозная карцинома high-grade (65,3 %), второй по распространенности была серозная карцинома яичников low-grade (19,0 %), полученные результаты соответствует имеющимся литературным данным [17]. При анализе зависимости ОВ и ВБП больных раком яичников от гистологического типа опухоли установлено, что самым неблагоприятным из серозных типов рака

яичников являлась серозная карцинома high-grade, при которой показатели ОВ и ВБП были достоверно ниже при увеличении стадии опухолевого процесса по сравнению с больными серозной карциномой яичников low-grade. Этот гистологический тип опухоли – серозная карцинома high-grade, признан самым частым, высоко агрессивным и быстро распространяющимся вариантом рака яичников [172, 173]. В нашем исследовании медиана ПЖ и 5-летняя ОВ при серозной карциноме high-grade достоверно ниже на 73,0 мес. и 14,7 %, чем при серозной карциноме low-grade ($p = 0,003$). Медиана ВБП и 5-летняя ВБП при серозной карциноме high-grade достоверно ниже на 115,0 мес. и 30,8 %, чем при серозной карциноме low-grade ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с публикацией других авторов, которые продемонстрировали схожие результаты 5-летней ОВ у больных серозной карциномой low-grade (70,0 %) и серозной карциномой high-grade, которые были значительно ниже (45,0 %) [125, 130].

В нашем исследовании при анализе ОВ и ВБП больных раком яичников в сформированных группах в зависимости от гистологического типа опухоли установлено, что серозная карцинома high-grade достоверно значимо снижала ОВ только на ранних стадиях и статистически значимо увеличивала риски прогрессирования заболевания при всех стадиях рака яичников. Медиана ПЖ и 5-летняя ОВ у больных серозной карциномой high-grade при IA-IIA стадиях составила $109,0 \pm 13,9$ мес. и $75,0 \pm 4,7$ % по сравнению с больными серозной карциномой low-grade, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ $84,1 \pm 6,5$ % ($p = 0,010$); при IIB-IIIB стадиях у больных серозной карциномой high-grade медиана ПЖ составила $95,0 \pm 4,9$ мес., 5-летняя ОВ – $72,2 \pm 6,7$ %, у больных серозной карциномой low-grade медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $89,1 \pm 7,3$ ($p > 0,05$). Следует отметить, что на поздних стадиях показатели 5-летней ОВ при обоих гистологических типах серозной карциномы сопоставимы ($41,9 \pm 3,6$ % при high-grade и $42,0 \pm 7,7$ % при low-grade). Медиана ПЖ на поздних стадиях при серозной карциноме high-grade была выше, чем при серозной карциноме low-grade $50,0 \pm 3,5$ мес. и $41,0 \pm 13,1$ мес. ($p > 0,05$). Тем самым, на поздних стадиях пациентки серозной карциномой high-grade имеют преимущество

в ОВ по сравнению с пациентками с серозной карциномой low-grade, вероятно это обусловлено более высокой эффективностью лекарственного лечения при серозной карциноме high-grade. Значимое снижение ОВ у больных с распространенными формами рака яичников low-grade в сравнении с high-grade позволяет сделать заключение о том, что такие больные на первом этапе должны подвергаться циторедуктивным вмешательствам, в виду своих патогенетических особенностей относительной устойчивости к химиотерапии [237].

У больных серозной карциномой яичников high-grade IA-IIA стадий медиана ВБП ниже на 178,0 мес. и 5-летняя ВБП на 25,5 %, чем при серозной карциноме low-grade ($p = 0,02$; OR = 0,4: 95 % ДИ 0,2-0,8). У больных серозной карциномой high-grade IIB-IIIB стадий медиана ВБП составила $53,0 \pm 11,2$ мес., при серозной карциноме low-grade медиана ВБП не была достигнута, 5-летняя ВБП при серозной карциноме high-grade была на 31,6 % ниже, чем при серозной карциноме low-grade ($p = 0,01$; OR = 0,3: 95 % ДИ 0,1-0,8). У больных серозной карциномой high-grade IIIC-IVB стадий медиана ВБП ниже на 1,0 мес. и 5-летняя ВБП на 16,2 %, чем при серозной карциноме low-grade ($p = 0,040$; OR = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9). Преимущества в ОВ у больных серозной карциномой яичников low-grade по сравнению с больными серозной карциномой яичников high-grade представлены в нескольких работах [217, 219].

Таким образом, по данным однофакторного анализа, при первичном лечении рака яичников всех стадий, отмечаются преимущества у пациенток IA-IIIB стадий и гистологического типа серозной карциномы low-grade, что отражает патогенетические особенности данной опухоли, ее менее агрессивное течение. В литературе имеются данные о благоприятном течении заболевания при серозной карциноме low-grade [226]. При этом отмечено, что уже при распространенных стадиях преимущество в общей выживаемости переходит к серозной карциноме high-grade [217, 219].

По результатам проведенного многофакторного анализа у больных IA-IIA стадий значимо благоприятно влиял гистологический тип – серозная карцинома low-grade и серозная карцинома без указания степени злокачественности. У

больных серозной карциномой low-grade риск смерти снижался на 60,0 % (95 % ДИ для отношения рисков ОР 0,2-0,9) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных с серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности риск смерти снижался на 80,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,5) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий гистологический тип опухоли значимо влиял только на прогноз прогрессирования, при серозной карциноме low-grade и серозной карциномой без указания степени злокачественности риск прогрессирования снижался на 70,0 % и 50,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,8 и 0,2-0,9) соответственно, по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных IIIС-IVВ стадий серозной карциномой без указания степени злокачественности риск смерти снижался на 40,0 % (95 % ДИ для ОР 0,4-1,0), у больных муцинозной карциномой риск смерти повышался в 8,0 раза (95 % ДИ для ОР 0,4-1,0) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. На прогноз прогрессирования значимо влиял гистологический тип опухоли, при муцинозной карциноме риск прогрессирования увеличивался в 3,0 раза (95 % ДИ для ОР 1,1-8,3), по сравнению с больными серозной карциномой яичников high-grade.

По результатам однофакторного анализа у больных раком яичников не выявлено достоверного влияния наличия мутаций в генах BRCA1/2 на ОВ и ВБП при начальных (IA-IIA) и промежуточными (IIВ-IIIВ) стадиях. Достоверно более высокая ОВ была у больных поздними стадиями (IIIС-IVВ) серозного рака яичников high-grade при наличии мутации в генах BRCA1, чем у больных без мутации ($p = 0,003$; ОР = 1,7: 95 % ДИ 1,2-3,2), при этом не выявлено влияния наличия мутаций в генах BRCA1/2 у больных IIIС-IVВ на ВБП.

Многофакторный анализ влияния статуса BRCA-мутации показал, что риск смерти снижался на 50,0 % (95 % ДИ для ОР 0,3-0,8) при наличии мутаций в генах BRCA1, по сравнению с больными без мутаций BRCA1/2. Преимущество в ОВ у носителей мутаций в генах BRCA1/2 составляло порядка 28,9 %, что несколько ниже, чем по данными других исследователей, сообщавших об улучшении ОВ при наличии мутации в генах BRCA1/2 на 36,0-52,0 % что, возможно, объясняется

этническими особенностями, внешними и социальными причинами [161, 194, 245].

В нашей работе впервые на основании молекулярно-генетического тестирования представлена региональная особенность разнообразия мутации в генах BRCA1/2 и их частота. В Приморском крае у больных серозным раком яичников high-grade частота мутаций в генах BRCA1/2 составила 27,1 %, что согласуется с имеющимися данными, полученными в работах Тюляндиной А.С. (2018) – 29,3 % и Тихомировой Т.Е. с соавт. (2022) – 28,4 % [1, 65]. В целом, мутации в генах BRCA1/2 при раке яичников встречаются в 10,0-27,0 % [12].

Больные раком яичников ранних и поздних стадий – это больные с принципиально разным прогнозом. Для больных начальными стадиями рака яичников (IA-IIA) ведущим фактором является выполнение процедур хирургического стадирования, что неприменимо при распространенных стадиях рака яичников (III-IV), где главным фактором прогноза является наличие остаточной опухоли после операции.

Объем хирургического лечения при I-II стадиях рака яичников считается оптимальным при выполнении срединной лапаротомии, экстирпации матки с придатками, всех процедур хирургического стадирования и при II стадии в сочетании тазовой перитонэктомией [23, 150, 228].

Общепринятое адекватное хирургическое стадирование рака яичников в клинической практике до сих пор применяется не всегда [140]. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что полное хирургическое стадирование выполнялось только у 14,5 % больных I-II стадий. Между тем, выполнение данных процедур позволяет не только установить точную стадию заболевания, но и определить правильную тактику лечения и прогноз. При серозной карциноме low-grade IA и IB стадий проведение полного хирургического стадирования позволяет не назначать химиотерапию. При проведении однофакторного анализа, мы выявили, что проведение процедур хирургического стадирования статистически значимо влияло на ОВ и ВБП у больных раком яичников I-II стадий ($p = 0,049$; ОР = 0,4: 95 % ДИ 0,1-0,9 для ОВ и $p = 0,049$; ОР = 0,3: 95 % ДИ 0,1-0,9 для ВБП при IA-IC3 стадиях; $p = 0,002$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,6 для ОВ при IIA-IIВ стадиях;

$p < 0,001$; OR = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,5 для ВБП при IIA-IV стадиях). Известно, что при адекватном хирургическом стадировании у 30,0-35,0 % больных диагностируется большее распространение опухоли, и в свою очередь невыполнение стадирования в таких случаях приводит исходно к неадекватному лечению [140].

Мы изучили влияние профиля стационара на ОВ и ВБП у больных ранними и промежуточными стадиями рака яичников. Проведение первичного хирургического лечения в стационаре гинекологического профиля способствует ухудшению отдаленных результатов лечения больных. У больных раком яичников IA-IIA стадий, которым хирургическое лечение выполнено в специализированном стационаре медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $83,2 \pm 3,4$ %, что достоверно выше, чем у больных, которым хирургическое лечение выполнено в стационаре гинекологического профиля ($p = 0,04$; OR = 2,4: 95 % ДИ 1,3-4,2). Медиана ВБП была на 154,0 мес. и 5-летняя ВБП на 17,3 % выше у больных, которым хирургическое лечение выполнено в специализированном стационаре, по сравнению с больными, которым хирургическое лечение выполнено в стационаре гинекологического профиля ($p = 0,02$; OR = 1,8: 95 % ДИ 1,1-2,8). В многофакторном анализе, данный фактор также оказал свою достоверную значимость в ОВ и ВБП. У больных, которым хирургическое лечение выполнено в стационаре гинекологического профиля риск смерти и прогрессирования увеличивался в 1,7 раза (95 % ДИ для OR 1,7-3,7 для ОВ; 95 % ДИ для OR 1,0-2,7 для ВБП) по сравнению с больными, которым хирургическое лечение выполнено в специализированном стационаре. У больных при IIB-IIIB стадиях достоверные различия получены только в ОВ, медиана ПЖ выше на 150,0 мес., 5-летняя ОВ – 25,9 % у больных, которым хирургическое лечение выполнено в специализированном стационаре, по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено в стационаре гинекологического профиля ($p = 0,01$; OR = 3,4: 95 % ДИ 1,2-9,4). По данным Vernooij F. с соавт. (2008) среди больных раком яичников в возрасте 50-75 лет на ранней стадии лечение в полупрофильных и специализированных клиниках было связано с более низким

риском смерти, чем лечение в больницах общего профиля – на 30,0 % и 42,0 % ниже, чем в больницах общего профиля (95 % ДИ для ОР 0,5-0,9 и 95 % ДИ для ОР 0,4-0,9 соответственно) [220].

Выполнение органосохраняющего лечения возможно только у молодых пациенток с серозным раком яичников low-grade IA и IC1 стадий, при условии соблюдения всех правил хирургического стадирования [122]. В нашей работе 5-летняя ОВ у данной группы больных достигала 96,1 %. Отдаленные результаты лечения достоверно не различались у пациенток с серозным раком яичников low-grade IA и IC1, которым выполнялось органосохраняющее или радикальное лечение. В группе пациенток с органосохраняющим лечением по сравнению с радикальным хирургическим лечением 5-летняя ОВ и 5-летняя ВБП составили: $93,7 \pm 4,6$ % против $97,3 \pm 3,2$ % ($p = 0,427$) и $96,1 \pm 6,3$ % против $98,7 \pm 5,3$ % ($p = 0,532$), соответственно, медианы периода наблюдения не были достигнуты. Аналогичные данные представлены в работах других авторов [21].

Лечение рака яичников поздних (III-IV) стадий основано на сочетании двух методов лечения: хирургического и химиотерапевтического. При этом очередность выполнения методов до настоящего времени вызывает противоречия в онкологическом сообществе. В трех крупных рандомизированных исследованиях не было получено достоверных преимуществ в ОВ и ВБП у больных с ПЦР по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после неоадьювантной химиотерапии [163, 164, 165, 166]. В исследовании Fagotti A. с соавт. (2020) медиана ВБП и ПЖ составили 15,0 и 41,0 мес. при ПЦР, 14,0 и 43,0 мес. при неоадьювантной химиотерапии, соответственно (ОР = 1,1: 95 % ДИ 0,8-1,4, $p = 0,73$; ОР 1,1: 95 % ДИ 0,8-1,6, $p = 0,56$) [202]. В исследовании Coleridge S.L. с соавт. (2021) медиана ПЖ составила 22,6 мес. при ПЦР по сравнению с 24,1 мес. при неоадьювантной химиотерапии (95 % ДИ 0,7-1,1 для ОР 0,8-0,9) [163]. При этом, по данным Chi D.S. с соавт. (2012) медиана ВБП и ПЖ составила 17,0 и 50,0 мес. соответственно при обоих методах лечения [83], а по результатам Тюляндиной А.С. (2018) медиана ВБП при ПЦР составила 15,6 мес., после

ИЦР – 11,5 мес. ($p = 0,002$; OR = 0,6: 95 % ДИ 0,4-0,8); медиана ПЖ составила 57,6 мес. при ПЦР и 38,0 мес. при ИЦР ($p = 0,04$; OR = 0,6: 95 % ДИ 0,4-0,9) [65].

Тем не менее многие крупные онкологические центры предпочитают начинать лечение с выполнения с циторедуктивной операции с максимальным удалением всех макроскопически определяемых опухолевых очагов. В нашей работе достоверные преимущества в ОВ и ВБП были у больных раком яичников ПС-IVB стадий, которым была выполнена ПЦР, по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после неоадьювантной химиотерапии ($p < 0,001$; OR = 1,8: 95 % ДИ 1,4-2,3 для ОВ; $p < 0,001$; OR = 1,6: 95 % ДИ 1,3-2,0 для ВБП). Частота ПЦР в полном и оптимальном объеме составила 41,1%, при этом проведение неоадьювантной терапии не увеличило число полных и оптимальных циторедукций (13,5 %). Всего у 319 из 467 больных (68,3 %) лечение начиналось с ПЦР, у 157 из 319 больных (49,2 %) объем операции был неоптимальным, у 131 из 319 больных (41,1 %) ПЦР выполнена в полном и оптимальном объеме.

В международных исследованиях EORTC, CHORUS и по данным РОНЦ им Н.Н. Блохина на долю первичных оптимальных циторедукций пришлось 38,2 %, 43,1 % и 20,4 % и интервальных оптимальных 81,0 %, 67,7 % и 66,7 % соответственно [65, 83, 195]. В наших исследованиях низкий процент полных и оптимальных ИЦР, вероятно, обусловлен тем, что в течение долгого времени врачи нашего региона воспринимали ИЦР как операцию, направленную на удаление первичного очага, ограничиваясь зачастую лапаротомией, экстирпацией матки с придатками, оменэктомией. В последние годы данный подход изменился, при этом максимальные преимущества в ОВ и ВБП были у больных с полной и оптимальной ПЦР (медиана ПЖ – $82,0 \pm 18,5$ мес., 5-летняя ОВ – $70,1 \pm 5,5$ %; медиана ВБП – $24,0 \pm 2,0$ мес., 5-летняя ВБП – $43,2 \pm 5,9$ %), по сравнению с больными, которым выполнена неоптимальная ПЦР (медиана ПЖ – $44,0 \pm 4,8$ мес., 5-летняя ОВ – $40,1 \pm 5,0$ %; медиана ВБП – $16,0 \pm 1,3$ мес., 5-летняя ВБП – $12,3 \pm 3,3$ %) ($p < 0,001$; OR = 2,5: 95 % ДИ 1,7-3,8 для ОВ; $p < 0,001$; OR = 2,7: 95 % ДИ 2,0-3,7 для ВБП) и ИЦР в неоптимальном объеме (медиана ПЖ – $35,0 \pm 3,4$ мес., 5-летняя ОВ – $27,2 \pm 4,7$ %; медиана ВБП – $15,0 \pm 1,3$ мес., 5-летняя ВБП – $10,2 \pm 3,1$ %) ($p < 0,001$; OR = 3,3:

95 % ДИ 2,2-5,0 для ОВ; $p < 0,001$; ОР = 2,8: 95 % ДИ 2,0-3,9 для ВБП). В исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным РОНЦ им Н.Н. Блохина (2006-2017 г.) медиана ПЖ у больных с полной и оптимальной ПЦР составила 29,0 мес., 22,6 мес., 41,0 мес. и 57,6 мес. соответственно. В работе Chi D.S. с соавт. (2012) с включением 285 больных раком яичников III-IV стадий число оптимальных циторедукций составило 71,0 %, медиана ПЖ больных в данной группе составила 71,7 мес. [83]. В исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным РОНЦ им Н.Н. Блохина медиана ВБП у больных с полной и оптимальной ПЦР составила 12,0 мес., 10,7 мес., 15,0 мес. и 11,5 мес. соответственно. В работе Chi D.S. с соавт. (2012), медиана ВБП у больных с оптимальной циторедукцией составила 21,7 мес. В группе полных и оптимальных ИЦР по нашим результатам медиана ПЖ составила $56,0 \pm 15,4$ мес., 5-летняя ОВ – $44,2 \pm 14,2$ %, медиана ВБП $19,0 \pm 3,8$ мес. и 5-летняя ВБП – $36,4 \pm 12,0$ % в исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным РОНЦ им Н.Н. Блохина медиана ПЖ составила 30,0 мес., 24,1 мес., 43,0 мес. и 38,0 мес. и медиана ВБП – 12,0 мес., 10,7 мес., 14,0 мес. и 11,5 мес. соответственно. В публикации Chi D.S. с соавт. (2012), в аналогичной группе больных медиана ПЖ составила 42,9 мес, и медиана ВБП – 13,9 мес. Столь высокие показатели ОВ и ВБП в нашем исследовании, полученные для пациенток с ПЦР, вероятно, обусловлены более тщательным отбором пациентов на ПЦР и более новыми данными, полученными до 2021 года. В целом, многофакторный анализ подтвердил, что выполнение ПЦР снижает риск смерти на 50,0 % (95 % ДИ для ОР 0,4-0,7) и риск прогрессирования на 30,0 % (95 % ДИ для ОР 0,5-0,8), по сравнению с ИЦР. Такие же данные продемонстрированы в диссертационной работе Тюляндиной А.С. (2018) [65].

На отдаленные результаты лечения у больных раком яичников промежуточных стадий (т.е. диссеминированным раком яичников с ограниченным распространением) статистически значимое негативное влияние оказала ИЦР, которая ухудшала показатели медианы ПЖ и 5-летней ОВ – на 156,0 мес. и 14,9 % ($p = 0,038$); медиану ВБП и пятилетнюю ВБП на 17,0 мес. и 14,5 % ($p < 0,05$;

ОР = 2,0: 95 % ДИ 1,0-4,3) по сравнению с ПЦР. Полученные результаты согласуются с работами других авторов [23, 104, 148].

Признанным стандартом химиотерапии при первичном раке яичников I-IV стадий является комбинация препаратов платины и таксанов, что подтверждено рядом крупных рандомизированных исследований GOG 111, OV-10, ICON3 [80, 89, 171].

В нашей работе у больных начальным раком яичников (IA-IIA стадий) наилучшие результаты лечения были при назначении комбинации препаратов платины и таксанов (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $89,2 \pm 3,6$ %; медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $81,9 \pm 4,4$ %) по сравнению с химиотерапией препаратами платины и нетаксановыми агентами (медиана ПЖ – $111 \pm 0,0$ мес., 5-летняя ОВ – $70,6 \pm 5,1$ %; медиана ВБП – $78,0 \pm 21,0$ мес., 5-летняя ВБП – $58,6 \pm 5,1$ %) ($p = 0,001$; ОР = 0,3: 95 % ДИ 0,2-0,7 для ОВ; $p = 0,001$; ОР = 0,4: 95 % ДИ 0,3-0,7). При серозной карциноме low-grade IA и IB стадиях химиотерапия не выполнялась 28 больным, при этом отсутствовали достоверные различия между больными, которые получали химиотерапию в комбинации препаратов платины и таксанов и больными, которым она не назначалась [85, 86, 87, 88]. У больных раком яичников промежуточных (IIB-IIIB) стадий достоверные преимущества в ОВ и ВБП отмечены на фоне назначения комбинации препаратов платины и таксанов (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $94,7 \pm 5,1$ %; медиана ВБП – $228,0 \pm 0,0$ мес., 5-летняя ВБП – $87,0 \pm 7,0$ %) по сравнению с химиотерапией препаратами платины и нетаксановыми агентами (медиана ПЖ – $92,0 \pm 16,8$ мес., 5-летняя ОВ – $64,8 \pm 7,4$ %; медиана ВБП $42,0 \pm 11,2$ мес., 5-летняя ВБП – $40,9 \pm 7,9$ %) ($p < 0,01$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,5 для ОВ; $p < 0,01$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,6 для ВБП). Данный фактор оказался значимым и при проведении многофакторного анализа, у больных раком яичников IIB-IIIB стадий, которым применялась комбинация препаратов платины+таксанов, риск смерти снижался на 80,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,8), риск прогрессирования – на 70,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,6) по сравнению с больными, у которых использовалась комбинация препаратов платины+нетаксановых агентов. Мы не получили достоверных

различий в ОВ и ВБП у больных распространенными формами рака яичников (III-IVB), что нацелило нас на анализ ОВ и ВБП у больных данной группы в зависимости от временного периода проводимого лечения, известно, что с 2018 г. начал применяться индивидуальный расчет доз противоопухолевой лекарственной терапии на каждое введение. С этой целью всех больных, получавших химиотерапию препаратами платины и таксанами, мы разделили на три группы: первая группа – пациенты, получавшие таксаны+цисплатин в течение всего периода наблюдения, вторая группа – пациенты, получавшие таксаны+карбоплатин в период до 2018 г. и третья группа – пациенты, получавшие таксаны+карбоплатин в период с 2018 по 2021 гг. Данный анализ продемонстрировал преимущества в ОВ у больных первой группы: медиана ПЖ выше на 22,0 мес., 5-летняя ОВ на 7,6 %, чем у больных второй группы ($p = 0,010$; OR = 1,8: 95 % ДИ 1,1-2,9). При этом при анализе ВБП у больных раком яичников III-IVB в зависимости от временных периодов применяемых вариантов химиотерапии, статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Эффективность химиотерапии комбинацией паклитаксел и цисплатин подтверждена в исследовании GOG 132 [80, 101], в том числе и химиотерапия комбинацией препаратов платины с таксанами в исследованиях GOG 111, OV-10, ICON3 [80, 89, 171].

Анализ влияния на ОВ и ВБП вариантов поддерживающей терапии у больных первичным распространенным раком яичников выявил отсутствие достоверных различий у больных, которым к химиотерапии препаратами платины и таксанами добавляли бевацизумаб ($p > 0,05$), при этом при анализе больных высокого риска прогрессирования (IV стадия) наблюдалась тенденция к увеличению ОВ и ВБП при добавлении бевацизумаба ($p > 0,05$). В исследованиях GOG-218 и ICON7, в которых сравнивали добавление бевацизумаба к 1-й линии лечения у больных раком яичников III-IV стадий, не выявлено достоверных различий в ОВ и ВБП [113, 171]. Только при анализе ВБП в исследовании ICON7 у больных группы высокого риска прогрессирования отмечалось преимущество от добавления бевацизумаба на 5,4 мес. ($p = 0,03$) [171].

Лучшие показатели ОВ и ВБП отмечаются у больных BRCA-ассоциированным раком яичников при назначении олапариба по сравнению с пациентками, которые получали бевацизумаб ($p > 0,05$). Преимущества в ОВ и ВБП от добавления в поддерживающем режиме олапариба у больных с первичным распространенным раком яичников доказаны в исследованиях SOLO1 и PAOLA-1 [114, 251]

В нашей работе у больных BRCA-ассоциированным раком яичников III-IVB стадий выполнение ПЦР значимо благоприятно влияло на прогноз жизни, снижая риск смерти на 65,0 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,9) по сравнению с больными с ИЦР. Преимущество в ОВ и ВБП отмечено также при выполнении циторедукции в полном и оптимальном объеме ($p = 0,027$; ОР = 0,35: 95 % ДИ 0,1-0,9 для ОВ; $p = 0,017$; ОР = 0,3: 95 % ДИ 0,1-0,8 для ВБП) и применении комбинации препаратов платины и таксанов ($p = 0,018$; ОР = 10,7: 95 % ДИ 1,2-99,6 для ОВ; $p = 0,041$; ОР = 4,1: 95 % ДИ 1,1-18,4 для ВБП). Добавление олапариба статистически значимо не влияло на ОВ и ВБП, но отмечалась тенденция к увеличению ВБП, медиана ВБП не достигнута, по сравнению с больными, которые получали поддерживающую терапию бевацизумабом ($p = 0,193$) или находились под диспансерным наблюдением ($p = 0,547$), что, возможно связано с небольшим числом больных.

Выполнение полной и оптимальной циторедукции увеличивает частоту осложнений. По данным ретроспективного когортного исследования Polan R. с соавт. (2023) с участием 2248 больных распространенным раком яичников, которым выполнена оптимальная циторедукция частота послеоперационных осложнений была самой высокой (35,5 %, $p < 0,001$) в сравнении с неоптимальными циторедукциями, при этом вероятность серьезных осложнений не увеличилась (ОР = 1,2: 95 % ДИ 0,9-1,6) [191]. Повышенная частота осложнений при первичной полной или оптимальной циторедукции объясняется сложностью операции и значительным временем ее проведения [178]. В нашей работе показано, что осложнения хирургического вмешательства при раке яичников I-IV стадий встречались у 21,3 % больных, большинство из которых имели I-II степень тяжести

(14,6 %) по классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo. В группе больных раком яичников III-IVB стадий после ПЦР хирургические осложнения наблюдались чаще (39,6 %), чем в группе больных с ИЦР (29,8 %) ($p = 0,024$). Осложнения II класса, требующие лечения медикаментозными препаратами, в том числе переливание крови и общее парентеральное питание встречались достоверно чаще у больных с ПЦР (19,6 %) по сравнению с больными, которым было проведено хирургическое лечение после неoadъювантной химиотерапии на (9,9 %) ($p = 0,005$). Осложнения IIIa класса, требующие хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство без общего обезболивания встречались с одинаковой частотой в обеих группах – 10,8 % для ПЦР и 12,6 % для ИЦР ($p = 0,580$). Полученные результаты подтверждаются имеющимися в литературе данными [90, 218, 226]. У больных раком яичников III-IVB стадий летальность в течение 30 дней составила 0,6 % (две пациентки) в группе ПЦР и 0,7 % (одна пациентка) в группе ИЦР ($p = 0,399$). Исследования разных периодов времени демонстрируют различные показатели летальности у больных распространенными стадиями рака яичников при ПЦР, так в исследовании EORTC (2010 г.) летальность в течении 30 дней составила – 2,5 %, CHORUS (2013 г.) – 5,6 %, SCORPION – 3,6 % и в работе опубликованной Chi D. с соавт., (2018) – 0,4 %.

В нашем исследовании наиболее частыми осложнениями противоопухолевой лекарственной терапии в процессе первичного лечения рака яичников I-IV стадий были гематологическая (19,4 %), гастроинтестинальная (20,3 %), и неврологическая (1,7 %) токсичность I-II степени. Осложнения III-IV степени были представлены гематологическими (3,8 %) и кардиоваскулярными (повышение АД) (1,5 %) осложнениями. В когортном анализе пациентки, проходившие лечение рака яичников платиновыми препаратами и таксанами, сообщили о побочных эффектах, при этом нейропатия (29,3 %) и усталость (28,0 %) были двумя наиболее частыми побочными эффектами [252].

ОВ и ВБП различались в зависимости от длительности бесплатинового интервала и были максимальными в группе больных с платиночувствительным рецидивом и длительностью бесплатинового интервала более 12,0 мес. Также

преимущества в ОВ и ВБП были у больных, у которых рецидив случился спустя 6 мес. от завершения лечения (медиана ПЖ – $70,0 \pm 4,8$ мес., 5-летняя ОВ – $55,8 \pm 3,2$ %; медиана ВБП – $26,0 \pm 1,2$ мес., 5-летняя ВБП – $15,2 \pm 2,1$ %) по сравнению с больными у которых рецидив был платинорезистентным ($p < 0,001$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,2 для ОВ; $p < 0,001$; ОР = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 для ВБП) или платинорефрактерным ($p < 0,001$; ОР = 0,5: 95 % ДИ 0,4-0,7 для ОВ; $p < 0,001$; ОР = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9 для ВБП). Кроме того, показано, что у больных раком яичников III-IVB стадий платиночувствительные рецидивы отмечены у 57,4 % пациенток при выполнении ПЦР и у 46,1 % при ИЦР ($p = 0,045$). В работе Тюляндиной А.С. (2018) аналогичные показатели составили при ПЦР – 67,3 % и при ИЦР 46,8 % ($p = 0,02$).

Результаты нашего исследования показали, что рецидивы возникают у 49,0 % больных раком яичников I-IV стадий. У больных раком яичников I-II стадий рецидивы наблюдаются реже (в 27,4 % случаях), при этом при III-IV стадиях рецидив был в 64,4 %. Частота платиночувствительных рецидивов достигала 67,0 %, при этом было сообщено о возникновении рецидивов у 70,0 % пациентов при поздних стадиях рака яичников [129]. В наших исследованиях ОВ и ВБП достоверно отличалась у больных с рецидивом рака яичников в зависимости от стадии. ОВ последовательно снижалась от I стадии (медиана ПЖ – $76,0 \pm 10,6$ мес., 5-летняя ОВ – $58,5 \pm 6,1$ %) до (медиана ПЖ – $35,0 \pm 3,5$ мес., 5-летняя ОВ – $31,4 \pm 5,4$ %) IV стадии ($p = 0,001$), ВБП снижалась от I стадии (медиана ВБП – $29,0 \pm 3,2$ мес., 5-летняя ВБП – $19,4 \pm 4,7$ %) до IV стадии (медиана ВБП – $16,0 \pm 1,3$ мес., 5-летняя ВБП – $6,7 \pm 2,7$ %) ($p < 0,001$). У больных с исходно распространенной стадией болезни достоверно ниже была ОВ, относительно больных с первой стадией рака яичников. Следует отметить, что больные с рецидивом рака яичников независимо от исходной стадии заболевания имеют неблагоприятный прогноз, особенно больные с исходно распространенными формами болезни.

При анализе гистологического типа опухоли при рецидиве рака яичников, выявлено, что достоверно ниже ОВ была при муцинозной карциноме по сравнению с другими гистологическими типами ($p < 0,001$ для серозной карциномы low-grade,

серозной карциномы high-grade, серозной карциномы без указания степени злокачественности; $p = 0,007$ для эндометриоидной карциномы; $p = 0,045$ для светлоклеточной карциномы). ВБП была достоверно ниже у больных серозной карциномой high-grade (медиана ВБП – $17,0 \pm 0,6$ мес., 5-летняя ВБП – $7,3 \pm 1,4$ %) по сравнению с серозной карциномой без указания степени злокачественности (медиана ВБП – $26,0 \pm 3,5$ мес., 5-летняя ВБП – $26,5 \pm 6,3$ %) ($p = 0,001$), при этом не различалась между другими гистологическими типами. Рецидив рака яичников при редких гистологических типах опухоли, таких как муцинозная, светлоклеточная карцинома, являются прогностически неблагоприятными, не чувствительными к химиотерапии [129].

В исследовании SOLO2 показано преимущество в ВБП у больных BRCA-ассоциированным раком яичников, особенно при добавлении олапариба к терапии [152]. Сходные результаты нашли свое отражение в нашей работе, где по результатам однофакторного анализа были получены достоверные преимущества при рецидиве рака яичников у пациенток с наличием мутацией в генах BRCA как в ОВ (медиана ПЖ выше на 35,0 мес., 5-летняя ОВ на 31,4 % ($p < 0,001$; ОР = 0,5: 95 % ДИ 0,3-0,7), так и в ВБП (медиана ВБП выше на 6,0 мес., 5-летняя ОВ на 6,6 % ($p < 0,003$; ОР = 0,7: 95 % ДИ 0,5-0,9). Добавление олапариба в поддерживающем лечении рецидива рака яичников статистически значимо влияет только на ОВ, медиана ПЖ не достигнута, по сравнению с больными, которые получали бевацизумаб, медиана ПЖ – $17,0 \pm 7,2$ мес. ($p = 0,044$).

Наибольший практический интерес представлял анализ ОВ и ВБП в зависимости от вариантов лечения рецидива. Достоверные преимущества были у больных с повторной циторедукции и последующей химиотерапией медиана ПЖ выше на 53,0 мес., 5-летняя ОВ на 37,6 % ($p < 0,001$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,2) и медиану ВБП на 14,0 мес., 5-летнюю ВБП на 15,2 % ($p < 0,001$; ОР = 0,6: 95 % ДИ 0,5-0,8), по сравнению с больными, которым проводилась только химиотерапия. Также в однофакторном анализе достоверное благоприятное влияние на ОВ и ВБП оказывали такие факторы, как рецидив в виде одного опухолевого очага ($p < 0,001$; ОР = 1,7: 95 % ДИ 1,3-2,3 для ОВ; $p = 0,004$; ОР = 1,4: 95 % ДИ 1,1-1,7 для ВБП),

первичная циторедукция в полном объеме ($p = 0,010$; ОР = 1,6: 95 % ДИ 1,1-2,3 для ОВ; $p < 0,001$; ОР = 2,1: 95 % ДИ 1,6-2,8 для ВБП). Преимущества повторных циторедукций подробно изучены в работах Janicke F. с соавт. (1992), исследовании R. Harter с соавт. DESKTOP I (2006) [201]. В работе Тюляндиной А.С. (2018) выполнение полной повторной циторедукции достоверно не влияет на медиану ПЖ (с момента лечения рецидива), но отмечалась тенденция увеличения медианы ПЖ на 29,9 мес. у больных с полной повторной циторедукцией по сравнению с неполной повторной циторедукцией ($p = 0,1$) [65]. В нашей работе этот показатель составил 32,6 мес. ($p = 0,181$), при этом, медиана ПЖ (от начала первичного лечения) достоверно различалась в этих группах больных и была выше у больных с полной повторной циторедукцией на 180,0 мес. ($p < 0,001$). В исследовании DESKTOP III (du Bois) (2017) частота полных повторных циторедукций составила 73,0 %, выполнение повторной циторедукции увеличивало ВБП на 5,6 мес. ($p < 0,001$). В нашем исследовании эти показатели составили 65,2 % и 4,0 мес. ($p < 0,001$) соответственно. Частота платиночувствительных рецидивов была выше в группе больных с повторной циторедукцией составила 82,6 %, по сравнению с больными которых лечение рецидива рака яичников проводилось только химиотерапией – 62,9 % ($p = 0,001$).

Анализ ОВ2 и ВБП2 в зависимости от химиотерапии и длительности бесплатинового интервала показал, что наиболее эффективной схемой лечения первого рецидива рака яичников при бесплатиновом интервале $< 6,0$ мес. была химиотерапия неплатиновым агентом с бевацизумабом, при проведении которой у больных отмечается достоверно более высокая ВБП2 ($p = 0,027$), без достоверного увеличения ОВ2 ($p = 0,814$), по сравнению с химиотерапией в комбинации препаратов платины и таксанов или препаратов платины и нетаксановых агентов с бевацизумабом. При бесплатиновом интервале $\geq 6,0$ мес. наиболее эффективной была химиотерапия комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов с бевацизумабом, назначение которой статистически значимо увеличивало ВБП2 ($p = 0,045$), без достоверного влияния на ОВ2 ($p = 0,556$). Лечение больных с

платиночувствительными рецидивами подробно изучено в целом ряде исследований [197, 198, 199].

При бесплатиновом интервале 6,0-12,0 мес., 12,0-24,0 мес. и более 24,0 мес. наиболее эффективной комбинацией, имеющей максимальные результаты на ОВ2 и ВБП2, была комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов с бевацизумабом ($p = 0,016$), препаратов платины и таксанов с бевацизумабом ($p = 0,004$) и препаратов платины и таксанов ($p = 0,001$) соответственно. Столь же высокие результаты эффективности добавления таксанов и бевацизумаба к платиновым препаратам были показаны в исследованиях других авторов [80, 232].

Отмечено, что высокая ($\geq 60,0\%$) экспрессия рецепторов CD3, CD4, CD8 на Т-лимфоцитах в опухолевом микроокружении улучшает показатели ОВ и ВБП больных раком яичников ($p = 0,003$ при CD3; $p = 0,004$ при CD4; $p < 0,001$ при CD8 – для ОВ; $p < 0,001$ при CD3, CD4, CD8 – для ВБП). Сходные данные представлены в литературе [84, 95, 98]. Экспрессия PD-L1 / PD-1 в опухолевом микроокружении обеспечивала преимущество в выживаемости и у больных раком яичников [233].

Согласно нашим данным, положительная экспрессия PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$) в опухолевом микроокружении была у 11,7 % больных и встречалась только при серозной карциноме high-grade. Выявлено, что положительная экспрессия PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$) улучшает ВБП у больных раком яичников ($p = 0,007$; OR = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,8), при этом не влияет на ОВ. В литературе имеются данные, что при положительной экспрессии PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$) в начале лечения ЗНО имеют более благоприятное клиническое течение, но через время прогноз начинает ухудшаться. Данная закономерность представлена при изучении ЗНО легких, ЗНО желудочно-кишечного тракта и рака яичников [190].

При анализе экспрессии рецепторов CD $\geq 60,0\%$ внутри каждой группы в зависимости от статуса PD-L1 показано, что риск смерти достоверно снижался у пациенток с экспрессией CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0\%$ и отрицательным статусом PD-L1 ($p = 0,001$; OR = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 при CD3; $p = 0,001$; OR = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 при CD4; $p = 0,002$; OR = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,4 при CD8). Риск смерти также достоверно снижался у больных с положительным статусом PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$) и CD3,

CD4, CD8, CD14, CD16 $\geq 60,0$ % ($p = 0,001$; ОР = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 при CD3; $p = 0,001$; ОР = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 при CD4; $p = 0,001$; ОР = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 при CD8; $p = 0,001$; ОР = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 при CD14; $p = 0,001$; ОР = 0,1: 95 % ДИ 0,1-0,2 при CD16). Риск прогрессирования достоверно снижался у больных серозным раком яичников только при отрицательном статусе PD-L1 (CPS < 1) и CD3 CD4, CD8 $\geq 60,0$ % ($p = 0,003$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,6 при CD3; $p = 0,004$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,6 при CD4; $p < 0,001$; ОР = 0,2: 95 % ДИ 0,1-0,5 при CD8). Наличие экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1), как и высокая плотность экспрессии рецепторов CD8 на лимфоцитах было связано с более благоприятным прогнозом при раке яичников, чем наличие только CD8-лимфоцитов [136, 240].

В результате проведенного нами многофакторного анализа отмечено, что благоприятное влияние на прогноз жизни больных раком яичников оказывала экспрессия рецепторов CD $\geq 60,0$ % в опухолевом микроокружении, риск смерти снижался при экспрессии CD3 $\geq 60,0$ % на 3,3 % (95 % ДИ для ОР 0,1–0,2), CD4 $\geq 60,0$ % – на 3,3 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,2) и CD8 $\geq 60,0$ % – на 9,2 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,4). Риск прогрессирования снижался при CD3 $\geq 60,0$ % на 18,8 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,5), при CD4 $\geq 60,0$ % – на 19,9 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,6) и при CD8 $\geq 60,0$ % – на 23,2 % (95 % ДИ для ОР 0,1-0,4).

Экспрессия CD обеспечивает определенные функции лимфоцитов. Показано, что цитотоксические CD8+ Т-клетки памяти способны ликвидировать опухолевые клетки, стимулируя иммунный ответ [136, 240], CD4+ популяция клеток (Т-хелперы 2 (ТН2) – поддерживают ответ В-клеток за счет продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [4, 95]. Полученные данные позволяют нам сделать вывод, что при серозном раке яичников более низкая плотность иммунных клеток CD обуславливает более низкую активность противоопухолевого иммунитета, что позволяет нам в дальнейшем исследовать субпопуляции лимфоцитов и макрофагов в опухолевом микроокружении и находить те звенья иммунитета, которые больше всего используются опухолью, с целью подбора более эффективной терапии в отношении серозного рака яичников.

Подводя итоги, следует отметить, что рак яичников характеризуется высоким риском рецидива и смерти от данного заболевания. Чем старше пациентки, тем хуже прогноз. Серозная карцинома high-grade характеризуется менее благоприятным прогнозом при начальных стадиях рака яичников и промежуточных стадиях, чем серозная карцинома low-grade, но при распространенных формах протекает более благоприятно, в виду своих патогенетических особенностей, чувствительности к химиотерапии и ассоциацией с наличием мутации в генах BRCA.

Для больных раком яичников I-II стадий принципиально значимо выполнение всех процедур хирургического стадирования, что достоверно улучшает отдаленные результаты лечения. Для больных распространенными стадиями важное значение приобретает выполнение ПЦР без остаточной опухоли. Проведенные крупные рандомизированные исследования EORTC, CHORUS, SCORPION не демонстрируют преимуществ ПЦР перед ИЦР. Но динамическое развитие хирургических навыков, появление современных методик и инструментов, позволяет выполнить хирургическое лечение более качественно за меньший период времени с меньшим риском осложнений.

Изучение критериев отбора больных для ПЦР с распространенными стадиями выходит за рамки нашего исследования, но безусловно, заслуживает внимания в рамках будущих исследований по оптимизации лечения больных раком яичников III-IVB стадий. Химиотерапия первичного рака яичников I-IV стадий должна включать комбинацию препаратов платины и таксанов. Поддерживающая терапия PARP-ингибиторами позволяет улучшить результаты лечения у больных BRCA-ассоциированным раком яичников.

При изучении лечения рецидивов рака яичников выявлено, что чем позже возникает рецидив, тем шире показания к повторной циторедукции, которая позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения больных. Чем меньшее количество рецидивных опухолей, тем лучше прогноз.

Изучение опухолевого микроокружения при серозном раке яичников позволяет судить о влиянии иммунной системы на прогноз заболевания у больных,

чем ниже плотность иммунных клеток, чем больше опухоль способна прогрессировать. В этой связи, для дальнейшего улучшения стратегии лечения рака яичников необходимо продолжать поиск молекулярно-иммунологических методов исследования больных, что может улучшить прогнозирование течения заболевания, способствуя разработке новых противоопухолевых лекарственных препаратов.

Разработка, совершенствование и широкое внедрение эффективных методов диагностики и лечения рака яичников, несомненно, способствуют улучшению прогноза и повышению выживаемости пациенток как при первично диагностированном, так и при рецидивирующем течении заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение отдаленных результатов лечения больных первичным и рецидивным раком яичников путем комплексного анализа и выявления ключевых клинико-морфологических, молекулярно-генетических, хирургических и иммунологических факторов прогноза является одной из наиболее сложных проблем современной онкогинекологии. Целью исследования является разработка и патогенетическое обоснование персонализированной тактики ведения больных, что позволяет оптимизировать выбор лечебной стратегии и повысить выживаемость при одном из наиболее агрессивных онкогинекологических заболеваний.

В настоящее исследование включены 910 больных раком яичников I-IV стадий, проходивших обследование и лечение на базе онкологического отделения хирургических методов лечения в онкогинекологии ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Исследование состоит из двух блоков: ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного с диагнозом рак яичников, за период с 2004 по 2021 гг. и проспективное исследование, направленное на определение опухоль-ассоциированных иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16) и экспрессии рецептора PD-L1 в опухолевом микроокружении у больных серозным раком яичников. Особенностью данного исследования является комплексный подход, впервые объединивший изучение региональной специфики мутаций генов BRCA1/2 в Приморском крае, оценку иммунного микроокружения опухоли и доказательство критического влияния профиля хирургического стационара на ОБ и ВБП больных раком яичников I-IV стадий.

При проведении анализа в первом блоке исследования отмечено, что ОБ и ВБП достоверно различались между группами больных раком яичников ранних (IA-IIA), промежуточных (IIB-IIIB) и распространенных (IIIC-IVB) стадий. Такое разделение клинически обосновано, поскольку прогноз больных ранним и

диссеминированным раком яичников определяется разными факторами. Анализ проведен в пределах данных групп.

По данным многофакторного анализа у больных раком яичников ранних стадий выявление серозного рака яичников low-grade снижает риск смерти и прогрессирования на 60,0 %, выполнение операции в гинекологическом стационаре увеличивает эти риски в 2 раза. Следует отметить, что по данным однофакторного анализа в этой группе больных ОВ и ВБП достоверно повышаются при проведении всех процедур хирургического стадирования. Полноценное хирургическое стадирование при I-II стадиях заболевания в указанный период наблюдений было выполнено лишь у 14,5% больных. Между тем, проведение этой процедуры имеет решающее значение для определения истинной распространенности процесса и выработки адекватного плана адъювантной терапии. В отсутствие хирургического стадирования общая выживаемость у больных раком яичников IA-IC3 стадиях сопоставима с таковой при IIIA-IIIB стадиях. Кроме того, у молодых больных серозным раком яичников low-grade IA и IC1 стадий доказана безопасность выполнения органосохранных операций при условии строгого соблюдения протокола хирургического стадирования.

По данным многофакторного анализа у больных раком яичников промежуточных стадий проведение операции в гинекологическом стационаре увеличивает риск смерти почти в 3 раза. Выявление серозного рака яичников low-grade снижает риск прогрессирования на 70,0 %, химиотерапия препаратами платины и таксанами снижает риск смерти и прогрессирования на 80,0 % и 70,0 % соответственно.

Таким образом, ключевым аспектом персонализированного подхода в лечении больных раком яичников ранних и промежуточных стадий является лечение в специализированных стационарах и выполнение всех процедур хирургического стадирования. Это позволяет в ряде случаев отказаться от проведения адъювантной химиотерапии и сохранить детородную функцию.

По данным многофакторного анализа у больных раком яичников распространенных стадий выполнение первичной циторедукции снижало риск

смерти и прогрессирования на 50,0 % и 30,0 % соответственно. При муцинозной карциноме риск смерти и прогрессирования повышался в 8,0 и 3,0 раза соответственно. При наличии мутации в гене BRCA1 риск смерти снижался на 50,0 %. Хирургическое лечение на первом этапе выполнено 68,0 % больных раком яичников распространенных стадий, частота полных и оптимальных ПЦР в нашем исследовании составила 41,0 %, отмечено достоверное увеличение ОБ и ВБП при их выполнении. У больных серозным раком яичников low-grade при первичной циторедукции ВБП достоверно выше по сравнению с интервальной циторедукцией, что обусловлено химиорезистентностью и низким митотическим индексом данной опухоли, нивелирующими ее изначально менее агрессивный биологический потенциал при генерализованном процессе.

Кроме того, по данным многофакторного анализа выполнение первичной циторедукции являлось единственным фактором, достоверно снижающим риск смерти при BRCA-ассоциированном раке яичников III-IVB стадий. Исследование мутаций в генах BRCA1/2 проведено 234 из 594 больных (39,4 %) серозной карциномой яичников high-grade III-IVB стадий. Частота мутаций составила 30,9 %.

Таким образом, ключевым аспектом персонализированного подхода в лечении диссеминированного рака яичников является широкое внедрение в клиническую практику первичных циторедукций в полном и оптимальном объеме. Наше исследование подтверждает выполнимость данной стратегии в условиях работы регионального онкологического диспансера.

Рецидив рака яичников возник у 49,0 % больных (при I-II стадиях - в 27,4 % случаев, при III-IV стадиях - в 64,4 %). Доказано, что чем более длительным является платиновый интервал, тем выше платиночувствительность рецидива рака яичников, что напрямую коррелирует с улучшением отдаленных результатов лечения.

По данным многофакторного анализа на прогноз дальнейшего прогрессирования при первом рецидиве рака яичников благоприятно влияли такие факторы, как: наличие мутаций в генах BRCA1/2 и наличие одной рецидивной

опухоли. Риск прогрессирования в обоих случаях снижался на 30,0 %. При анализе результатов лечения рецидивов рака яичников отмечено, что полная повторная циторедукция с последующей химиотерапией обеспечивает достоверное увеличение ОВ по сравнению с проведением только химиотерапии, увеличивая частоту последующих платиночувствительных рецидивов на 19,7%.

Таким образом, наилучшая тактика лечения рецидивов рака яичников, улучшающая прогноз, включает выполнение повторной циторедукции в полном объеме с последующей химиотерапией, что отражено в практических рекомендациях работы.

В проспективной части исследования по данным многофакторного анализа отмечено, что на прогноз жизни больных серозным раком яичников благоприятно влияют такие факторы, как: первичная циторедукция, высокая плотность экспрессии рецепторов CD3, CD4 и $CD8 \geq 60,0$ % на Т-лимфоцитах в опухолевом микроокружении. Положительная экспрессия PD-L1 ($CPS \geq 1$) в опухолевом микроокружении встречалась исключительно при серозном раке яичников high-grade и выявлена у 11,7 % больных. Наличие экспрессии PD-L1 ($CPS \geq 1$) достоверно улучшает ВБП, но не оказывает влияния на ОВ. Также отмечено, что риск смерти достоверно снижался у больных с сочетанной экспрессией PD-L1 ($CPS \geq 1$) и высокой плотностью CD3, CD4, CD8 ($\geq 60,0$ %). Таким образом, определение иммунологического статуса пациентов при серозном раке яичников имеет важное прогностическое значение.

Научная новизна диссертации заключается в разработке и научном обосновании комплексной персонализированной стратегии лечения рака яичников, учитывающей многофакторный подход. Впервые установлены взаимосвязи между полнотой хирургического стадирования, этапами первичного лечения, наличием мутаций в генах BRCA1/2 и результатами лечения. Получены новые данные о клиническом течении распространенного серозного рака яичников low-grade и роли иммунного микроокружения опухоли, что существенно расширяет понимание биологии заболевания и его патогенеза.

Разработанные в диссертации положения и выводы развивают теоретические основы и дополняют практические рекомендации по лечению рака яичников. Подтверждена высокая значимость хирургического метода, важность полного хирургического стадирования на ранних стадиях, оптимальных сроков циторедукции при диссеминированном раке, а также размера остаточной опухоли как ключевого прогностического фактора. Особое внимание уделено значению персонализированного подхода к терапии с учетом клинико-морфологических, генетических и иммунологических особенностей опухоли, что способствует повышению эффективности лечения и улучшению прогноза у больных раком яичников.

Проведенное исследование позволило сформировать следующие **выводы**:

1. ОВ и ВБП при раке яичников достоверно выше у больных моложе 50 лет ($p < 0,001$), при I-II стадиях ($p < 0,0001$), при серозной карциноме low-grade ($p = 0,003$ для ОВ; $p < 0,001$ для ВБП); ОВ достоверно выше при наличии мутаций в генах BRCA ($p = 0,005$).
2. По данным многофакторного анализа при раке яичников IA-IIA стадий риск смерти и прогрессирования достоверно ниже при серозной карциноме low-grade (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,9 для ОВ; ОР 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,8 для ВБП по сравнению с серозной карциномой high-grade) и выше при выполнении хирургического вмешательства в гинекологическом стационаре (ОР 2,1; 95 % ДИ 1,7-3,7 для ОВ; ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1-2,7 для ВБП по сравнению с лечением в специализированном стационаре). Невыполнение всех процедур хирургического стадирования при раке яичников IA-IIA стадий повышает риск смерти в 2,5 раза ($p = 0,008$) и риск прогрессирования в 2,2 раза ($p = 0,010$).
3. По данным многофакторного анализа при раке яичников IIB-IIIB стадий риск смерти и прогрессирования достоверно выше при выполнении хирургического вмешательства в гинекологическом стационаре (ОР 2,9; 95 % ДИ 1,01-8,4 для ОВ по сравнению с лечением в специализированном стационаре) и ниже при проведении химиотерапии препаратами платины и таксанами (ОР 0,2; 95 % ДИ 0,1-0,8 для ОВ и ОР 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,6 для ВБП по сравнению с пациентками, которым назначалась

комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов), а также при серозной карциноме low-grade (ОР 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,8 для ВБП по сравнению с серозной карциномой high-grade).

4. По данным многофакторного анализа при раке яичников IIIС-IVВ стадий риск смерти и прогрессирования достоверно выше при муцинозной карциноме (ОР 8,0; 95 % ДИ 2,8-22,2 для ОВ и ОР 3,0; 95 % ДИ 1,1-8,3 для ВБП по сравнению с серозной карциномой high-grade), ниже при выполнении первичной циторедукции (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,4-0,7 для ОВ и ОР 0,7; 95 % ДИ 0,5-0,8 для ВБП по сравнению с интервальной циторедукцией) и при наличии мутаций в гене BRCA1 (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,8 для ОВ по сравнению с больными без мутаций в генах BRCA1/2).

5. При раке яичников IIIС-IVВ стадий первичная циторедукция достоверно увеличивает медиану ПЖ (70,0 мес. и 39,0 мес., $p < 0,001$) и медиану ВБП (22,0 мес. и 15,0 мес., $p < 0,001$), снижает частоту рецидивов в целом (60,9 % и 96,0 %, $p < 0,001$) и увеличивает долю платиночувствительных рецидивов (57,4 % и 47,1 %, $p = 0,045$) по сравнению с интервальной циторедукцией. Выполнение первичной циторедукции в полном и оптимальном объеме достоверно увеличивает медиану ПЖ (82,0 мес. и 44,0 мес., $p < 0,001$) и медиану ВБП (24,0 мес. и 16,0 мес., $p < 0,001$) по сравнению с первичной циторедукцией в неоптимальном объеме. Проведение неoadъювантной химиотерапии достоверно снижает медиану ПЖ (40,0 мес. и 69,0 мес., $p = 0,008$) и ВБП (15,0 мес. и 20,0 мес., $p = 0,040$) по сравнению с выполнением первичной циторедукции.

6. Поддерживающая терапия бевацизумабом у больных раком яичников IIIС-IVВ стадий, относящихся к группе высокого риска, не оказывает достоверного влияния на ОВ (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,7-2,9 для IV стадии, ОР 1,7; 95 % ДИ 0,9-3,4 для IIIС стадии после неоптимальной первичной и интервальной циторедукции) и ВБП (ОР 1,4; 95 % ДИ 0,7-3,0 для IV стадии, ОР 1,7; 95 % ДИ 0,9-3,4 для IIIС стадии после неоптимальной первичной и интервальной циторедукции).

7. При серозной карциноме яичников high-grade IIIС-IVВ стадий частота патогенных мутаций в генах BRCA1/2 в Приморском крае составляет 30,9 %.

Наиболее распространенная мутация в гене BRCA1 – frameshift variant c.5266dupC (40,3 %), в гене BRCA2 – c.6174delT (22,3 %). Наличие мутаций в гене BRCA1 достоверно повышает медиану ПЖ больных раком яичников III-IVB (70,0 мес. по сравнению с 45,0 мес. у больных без мутаций в генах BRCA1/2, $p = 0,003$). Выполнение первичной циторедукции при BRCA-ассоциированном раке яичников достоверно повышает медиану ПЖ (107,0 мес. и 62,0 мес., $p = 0,010$) и ВБП (26,0 мес. и 16,0 мес., $p = 0,014$) по сравнению с интервальной циторедукцией.

8. Частота осложнений первичного хирургического лечения рака яичников I-IV стадий составила 21,3 %. При раке яичников III-IVB стадий частота осложнений после первичной циторедукции достоверно выше, чем после интервальной циторедукции (39,6 % и 29,8 %, $p = 0,024$), однако частота осложнений III-V класса по классификации Clavien-Dindo не различается (11,7 % и 13,2 % соответственно).

9. По данным многофакторного анализа при рецидиве рака яичников риск дальнейшего прогрессирования достоверно ниже при наличии одной рецидивной опухоли (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,5-0,9 по сравнению с больными, у которых было более одной рецидивной опухоли) и при наличии мутаций в генах BRCA1/2 (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,5-0,9 по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено). Выполнение повторной циторедукции увеличивает частоту последующих платиночувствительных рецидивов по сравнению с проведением только химиотерапии (62,9 % и 82,6 % соответственно, $p = 0,001$).

10. Позитивный PD-L1 статус выявлен только при серозной карциноме яичников high-grade (14,3 % больных) и отсутствовал при серозной карциноме яичников low-grade. ОБ и ВБП достоверно выше при экспрессии CD3, CD4, CD8 более 60,0 % клеток микроокружения опухоли (для ОБ: $p = 0,001$ для CD3 и CD4, $p = 0,002$ для CD8; для ВБП: $p = 0,001$ для CD3 и CD4; $p < 0,001$ для CD8).

Проведенное исследование позволило сформулировать **практические рекомендации:**

1. Первичное хирургическое лечение при подозрении на злокачественные новообразования яичников предпочтительно выполнять в специализированных

отделениях. Лечение в стационарах гинекологического профиля сопряжено с высокой вероятностью несоблюдения стандартов диагностики и лечения раннего рака яичников, что определяет неудовлетворительные отдаленные результаты.

2. При серозной карциноме яичников низкой степени злокачественности (low-grade) IA и IB стадий выполнение полного объема хирургического стадирования обеспечивает полноценный контроль заболевания.

3. Органосохраняющее хирургическое лечение при серозном раке яичников низкой степени злокачественности (low-grade) IA и IC1 стадий является онкологически адекватным и позволяет сохранить репродуктивный потенциал пациенток.

4. Проведение неоадьювантной химиотерапии у больных серозным раком яичников низкой степени злокачественности (low-grade) IIIС-IVB стадий ухудшает прогноз, что обусловлено низкой чувствительностью этой опухоли к цитостатикам.

5. При локализованном рецидиве рака яичников и бесплатиновом интервале более 6,0 мес. предпочтительно выполнение повторной циторедукции с последующей химиотерапией. Данная тактика лечения улучшает прогноз по сравнению с проведением только химиотерапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Абс. – абсолютное

ВАК РФ – высшая аттестационная комиссия Российской Федерации

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГХ – иммуногистохимия

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

ИЛ - интерлейкины

ИХБФМ – Институт химической биологии и фундаментальной медицины

ИЦР – интервальная циторедукция

МКБ-10 – медицинская классификация болезней

МО – микроокружение опухоли

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

НИИ – научно-исследовательский институт

НМИЦ – научный медицинский исследовательский центр

ОВ – общая выживаемость

ОГО – онкогинекологические отделения

ОНКОР – программа статистической обработки

ОР – относительный риск

Отн. – относительное

ПЖ – продолжительность жизни

ПЦР – первичная циторедукция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СА-125 – онкомаркер, углеводный антиген 125

СО РАН – Сибирское отделение Российской Академии Наук

США – Соединенные Штаты Америки

ТГМУ – Тихоокеанский государственный медицинский университет

ФГБОУ ВО – Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования

ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты

AGO-OVAR 3, 5 и 7; ARIEL3; CHORUS; DESKTOP III; EORTC; GOG–111, 213; ICON 7, 8; MITO7; MSKCC; OCEANS; PAOLA-1; SCORPION; SOC-1; SOLO2/ENGOT-Ov21; SOLO1/GOG 3004 – рандомизированные исследования авторов (имеют оригинальные названия)

AGO-Score, ECOG 0–1; FACT-O/TOI; NCI CTC – шкалы оценки в онкологии

BRCA – гены-супрессоры опухолей; BRCA1/2wt – с мутацией, BRCA1/2mt – без мутации

CCL2, CTLA4, PD-L1, PD-1 – лиганды хемокинов, хемокины

CD (от англ. - Cluster of Differentiation) – кластеры дифференцировки

NK – (от англ. natural killers) – натуральные киллеры

NKT – (от англ. natural killers T-cell) – врожденные естественные Т-киллеры

PARP-ингибитор – фармакологические ингибиторы поли-АДФ-рибозо полимеразы

TAM – (от англ. tumor associated macrophages) – опухоль-ассоциированные макрофаги

TGF- β – (от англ. Transforming growth factor beta) – трансформирующий фактор роста бета

TIL – (от англ. tumor infiltrating lymphocytes) – инфильтрирующих опухоль лимфоцитов

TNM, FIGO – классификации опухолей

TRM – (от англ. tissue-resident memory) – тканево-резидентные Т-клетки памяти

VEGF – (от англ. vascular endothelium growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. BRCA-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы / Т. Е. Тихомирова, А. С. Тюляндина, А. А. Румянцев [и др.] // Хирургия и онкология. – 2022. – № 3. – С. 56-62.
2. BRCA-ассоциированный рак яичников: применение ингибиторов PARP / В. М. Мельникова, В. Ф. Штука, О. А. Данильченко [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2025. – Т. 7, № 157. – С. 1-8.
3. IL-8 и WISP1 в молекулярной характеристике злокачественного асцита при раке яичников / Т. В. Абакумова, Д. Р. Долгова, С. С. Пирмамедова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 795-800.
4. Анализ результатов лечения больных раком яичников III стадии / Г. А. Хакимов, Н. Э. Атаханова, Г. Г. Хакимова [и др.] // Экономика и социум. – 2024. – № 5(120-2). – С. 1470-1481.
5. Андреев, Д. А. Новые клинические разработки в лекарственной терапии рака яичников: итоги ежегодного конгресса "Рак у женщин" (2022 г.) / Д. А. Андреев, А. А. Завьялов // Ремедиум. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 286-291.
6. Базаров, Н. И. К вопросу о результатах неоадьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке яичников / Н. И. Базаров, Ф. Т. Носирова, М. М. Ходжиева // В сборнике: Наука и инновации - современные концепции. Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. – Москва, 2024. – С. 109-115.
7. Бахидзе, Е. В. Злокачественные новообразования яичников: патогенез, классификации, диагностика, лечение: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е. В. Бахидзе, М. В. Рогачев. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 68 с.
8. Ведянская, Д. А. Роль таргетной терапии в поддерживающем режиме в лечении рака яичников в реальной клинической практике / Д. А. Ведянская // В

книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье. Материалы XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. Санкт-Петербург, 2024. – С. 396-397.

9. Влияние платиносодержащей и комбинированной химиотерапии на антиоксидантный статус пациенток с раком яичников / А. О. Козлов, Ю. В. Козлова, Н. В. Симонова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S6. – С. 62.

10. Влияние платиносодержащей химиотерапии на качество жизни пациенток с раком яичников / А. О. Козлов, Н. В. Симонова, Ю. В. Козлова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 47.

11. Вторичные циторедуктивные операции при раке яичников / Е. В. Доломанова, С. А. Мавричев, А. В. Трухан [и др.] // В книге: XIII съезд онкологов России с международным участием. сборник материалов, посвященный памяти академика М.И. Давыдова и 80-летию онкологической службы России. Казань, 2025. – С. 53.

12. Генотипирование BRCA1 и BRCA2: влияние на рак молочной железы и рак яичников/ Ч. С. Доолоталиева, К. Б. Макиева, Н. М. Букуев [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2024. – Т. 113, № 5. – С. 30-33.

13. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.

14. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.

15. Изучение роли гена иммунного ответа и воспаления *il1b* в патогенезе рака яичников / Д. Р. Сайтгалина, Э. Т. Мингажева, А. В. Сагитова [и др.] // В книге: XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. Сборник тезисов. Москва, 2024. – С. 172-173.

16. Качество жизни пациенток с впервые выявленным раком яичников, сопровождающимся перитонеальным канцероматозом / А. С. Дзасохов, А. А. Костин, В. Л. Асташов [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 27-32.

17. Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Дж.Д. Брайерли и др.; пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е изд. на русском языке. - М.: Логосфера, 2018. – 344 с. : 14,0 см. – Перевод изд. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. ISBN 978-5-98657-063-1

18. Клинические рекомендации. Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Российское общество клинической онкологии, Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы ; утв. А. Д. Каприным ; одобр. Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. – [Б. м.], 2020. – 73 с. – Текст : электронный.

19. Критерии отбора больных с высоким шансом достижения оптимальной и полной циторедукции / А. А. Румянцев, А. С. Тюляндина, И. А. Покатаев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 4. – С. 53-62.

20. Комбинированные режимы неплатиновой химиотерапии, используемые при платинорезистентном раке яичников / Е. Ю. Жаркова, О. П. Сергеева, А. А. Романовская [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 362-372.

21. Кутаков, Н. М. Оптимальная тактика лечения рака яичников и метастатического рака молочной железы у носителей BRCA-мутаций / Н. М. Кутаков, Э. К. Ибрагимов, Д. А. Чекини // MD-Onco. – 2023. – Т. 3, № 4. – С. 28-34.

22. Лечение рака яичников / Т. Л. Смирнова, Х. Б. Ш. Алшаббани, К. М. М. Хелми [и др.] // Новая наука: проблемы и перспективы. – 2024. – № 12. – С. 15-18.

23. Лечение раннего рака яичников / Т. Л. Смирнова, Н. Т. Камолжонов, Н. Б. Ибрагимов [и др.] // Матрица научного познания. – 2025. – № 5-2. – С. 148-

150.

24. Мильчаков, Д. Е. Морфометрические и иммуногистохимические критерии прогноза серозного рака яичников / Д. Е. Мильчаков, А. Е. Колосов // В книге: Вклад молодых ученых-медиков в изучение заболеваемости родного края и соседних с ним областей Приволжского федерального округа. Киров, 2024. – С. 62-63.

25. Наследственный рак молочной железы и яичника: молекулярный патогенез и терапевтические мишени / Е. Ш. Кулигина, Ю. А. Горгуль, Г. А. Янус [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 2. – С. 280-288.

26. Нечушкина, В. М. Диссеминированный рак яичников: с чего начинать лечение [Видеозапись] / В. М. Нечушкина // Цифровая медицина. – URL: <https://www.youtube.com/watch?v=UUsxhQwNEx8> (дата обращения: 12.12.2023). – Текст : электронный.

27. Нечушкина, В. М. Ранние стадии рака яичников: ответственность хирурга позволяет определить тактику химиотерапевта? / В. М. Нечушкина // Вебинар «Онкогинекология», 10 октября 2023 г. / Интернет-портал Российского общества клинической онкологии. – URL: <https://www.rosoncweb.ru/events/2023/10/10/> (дата обращения: 12.12.2023). – Текст : электронный.

28. Новиков, Ф. В. Морфологические предшественники серозного рака яичников высокой степени злокачественности / Ф. В. Новиков, Г. Д. Ефремов // Архив патологии. – 2023. – Т. 85, № 1. – С. 74-78.

29. Новикова, Е. И. Характеристика BRCA-ассоциированного эпителиального рака яичников в российской популяции / Е. И. Новикова, Е. А. Кудинова, В. К. Боженко // Вестник РНЦРР. – 2023. – № 4. – С. 45-55.

30. Общая выживаемость женщин с распространенным раком яичников после комбинированного лечения с применением внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением/ А. С. Дзасохов, А. А. Костин, В. Л. Асташов [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8, № 6. – С. 332-337.

31. Особенности и сложности лечения BRCA-ассоциированного рака яичника, концепция хронической болезни: обзор литературы / Т. В. Городнова, А. П. Соколенко, Х. Б. Котив [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 44-51.
32. Особенности клинической картины BRCA-ассоциированных форм рака молочной железы и рака яичников/ С. Ю. Смирнов, В. О. Скачкова, О. В. Чекун [и др.]// Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 3S. – С. 122-123.
33. Особенности молекулярно-генетического профиля наследственного рака яичников / Е. Л. Савоневич, Е. А. Максимович, А. П. Соколенко [и др.] // Онкологический журнал. – 2024. – Т. 18, № 3 (71). – С. 64.
34. Отдаленные результаты резекции кишки как компонента циторедуктивной операции при распространенном раке яичников / О. В. Кожевникова, Р. И. Князев, В. С. Ананьев [и др.] // Хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 54-61.
35. Перспективы применения метода HIPEC в лечении распространённого канцероматозного поражения при раке яичников (ретроспективное исследование) / С. И. Радостев, Л. А. Коломиец, А. В. Шелехов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 2. – С. 152-160.
36. Плутницкий, А. Н. Закономерности заболеваемости раком женских половых органов (по данным исследования населения Москвы) / А. Н. Плутницкий, Р. Р. Аверченко, Т. Х. Бехаева // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2025. – Т. 85, № 2. – С. 37-41.
37. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб / А. С. Тюляндина, Л. А. Коломиец, К. Ю. Морхов [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т. 11, № 3S2-1. – С. 158-171.
38. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 / А. С. Тюляндина, Л. А. Коломиец, К. Ю. Морхов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3S2-1. – С. 201–215.

39. Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака / Д. Д. Громов, А. В. Светлакова, О. В. Чемакина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – № 3. – С. 406-414.
40. Приморскстат [Электронный ресурс] : официальный сайт / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Приморскому краю. – Режим доступа: <https://25.rosstat.gov.ru/>
41. Прооксидантное действие препаратов платины при раке яичников / А. О. Козлов, Н. В. Симонова, Ю. В. Григорьева [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 48.
42. Рак яичников in situ: клинический случай / А. Н. Туромша, А. Э. Протасова, Г. А. Раскин [и др.] //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 95-98.
43. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб / И. А. Покатаев, И. А. Дудина, Л. А. Коломиец [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3S2-1.2. – С. 82-101.
44. Рак яичников: фундаментальные и клинические исследования: монография / под ред. Н. Е. Кушлинского, Л. Ф. Гуляевой, Н. А. Огнерубова, И. С. Стилиди. – Москва : изд-во РАМН, 2021. – 752 с.
45. Рапиева, С. А. Эпидемиология рака яичников / С. А. Рапиева, Э. К. Макимбетов //Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2024. – № 4. – С. 54-57.
46. Роль опухолевого микроокружения в реализации рисков тромбоземболических осложнений при раке яичников/ А. С. Сафонов, М. В. Забелин, А. Р. Юлдашбаева [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 281-286.
47. Рыбкина, В. Л. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований/ В. Л. Рыбкина, Г. В. Адамова, Д. С. Ослина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – №2. – С. 15-28.
48. Скопин, П. И. Циторедуктивные операции при раке яичников/ П. И. Скопин, К. А. Кирдяшкина // Научный Альманах ассоциации France-Kazakhstan. – 2024. – № 2. – С. 151-164.

49. Смирнова, А. В. Особенности ранней диагностики новообразований яичников / А. В. Смирнова, А. И. Малышкина, Е. П. Хрушкова // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – №2. – С. 105-111.

50. Соколова, Е. Д. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичника с позиции профилактики рака / Е. Д. Соколова // В книге: Современные аспекты медицины и биологии. Материалы XIII Всероссийской и I Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Ижевск, 2024. – С. 309-310.

51. Состояние онкологической помощи в России: рак яичников, распространенность, качество учета, выживаемость больных (клиникопопуляционное исследование/ В. М. Мерабишвили, Е. В. Бахидзе, А. Ф. Урманчеева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 2. – С. 306-317.

52. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. – 235 с.

53. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. – 236 с.

54. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. – 236 с.

55. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 236 с.

56. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им.

П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.

57. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 236 с.

58. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.

59. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.

60. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.

61. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с.

62. Сулейманова, Н. Д. Современное состояние проблемы наследственности и различных генетических аномалий при раке молочной железы и раке яичников / Н. Д. Сулейманова, М. М. Ибрагимбекова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 4, № 49. – С. 76-82.

63. Султанбаев, А. В. Перспективы применения иммунотерапии при раке яичников / А. В. Султанбаев / Поволжский онкологический вестник. – 2025. – Т. 16. – № 1. – С. 56-64.

64. Тромботическая микроангиопатия, спровоцированная химиотерапией, у пациентки с раком яичников и антифосфолипидным синдромом / А. В. Воробьев, С. Э. К. Эйнуллаева, С. Р. Магомедова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 148-152.

65. Тюляндина, А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.12 / Тюляндина Александра Сергеевна ; Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Научно-исследовательский институт клинической онкологии (Москва). – Москва, 2018. – 259 с. – URL: [file:///C:/Users/O/Downloads/1.-Dissertatsiya-Tyulyandina-A.S-1%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/O/Downloads/1.-Dissertatsiya-Tyulyandina-A.S-1%20(2).pdf) (дата обращения: 03.01.2024).

66. Улмасов, Ф. Г. Расшифровка иммунного ландшафта рака яичников: детальный анализ IGCH CD4+, CD8+ и PD-L1 в микросреде опухоли и их терапевтические последствия/ Ф. Г. Улмасов, Д. З. Мамарасулова, Б. С. Эсанкулова //Медицинская наука Узбекистана. – 2025. - №1. – С. 22-26. – URL: <https://doi:10.56121/2181-3612-2025-1-22-26> (дата обращения: 12.10.2025).

67. Фаисханова, Р. Р. Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников/ Р. Р. Фаисханова, Д. Д. Сакаева //Медицинский совет. – 2021. – № S4. – С. 114-119.

68. Фармакоэкономическая позиция олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного распространенного рака яичников высокой степени злокачественности / А. П. Лис, А. В. Трухан, Е. В. Долманова [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 313-321.

69. Хакимова, Г. А. Современные представления об частоте встречаемости опухолей яичников / Г. А. Хакимова, М. Р. Мираипова // Ученый XXI века. – 2022. – Т. 8, № 89. – С. 7-10.

70. Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий / В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, З. Т. Абдурагимова [и др.] // Современная онкология. – 2018. – № 2. – С. 61-65.

71. Ходжиева, М. М. Современные подходы к лечению рака яичников с перитонеальной диссеминацией / М. М. Ходжиева // Журнал Здравоохранение Таджикистана. – 2025. – Т. 365, № 2. – Р. 117-124.
72. Хохлова, С. В. Индивидуализация лечения больных раком яичников : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.12 / С. В. Хохлова; ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» (www.ronc.ru)]. – Москва, 2015. – 350 с.
73. Циторедуктивные операции в онкогинекологии / С. Я. Максимов, И. В. Соболев, А. С. Хаджимба [и др.] // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 184-199.
74. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет / Т. В. Городнова, Х. Б. Котив, С. В. Петрик [и др.] // Вопросы онкологии. – 2018. – № 3. – С. 353-365.
75. Яковлева, М. Г. Предикторы выполнения оптимальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.6. / Яковлева Мария Георгиевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ. – Москва, 2023. – 142 с.
76. A Critical Role of Intracellular PD-L1 in Promoting Ovarian Cancer Progression / R. Huang, B. Nakamura, R. Senguttuvan [et al.] // Cells. – 2025. – Vol.14, № 4. – P. 314.
77. Activating a collaborative innate-adaptive immune response to control metastasis / L. Sun, T. Kees, A.S. Almeida [et al.] // Cancer Cell. – 2021. – Vol. 39, № 10. – P. 1361-1374.
78. Adipocyte pyroptosis occurs in omental tumor microenvironment and is associated with chemoresistance of ovarian cancer / C. N. Lin, Y. L. Liang, H. F. Tsai J [et al.] // Journal of biomedical science. – 2024. – Vol. 31, № 1. – P. 62.
79. ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer / A. Tattersall, N. Ryan, A. J. Wiggans [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2022. – Vol. 2, № 2. – P.CD007929.

80. AGO-OVAR 28/ENGOT-ov57. Niraparib alone versus niraparib in combination with bevacizumab in patients with carboplatin-taxane-based chemotherapy in advanced ovarian cancer: a multicenter randomized phase III trial / F. Heitz, C. Marth, S. Henry [et al.] // International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. – 2023. – Vol. 33, № 12. – P.1966-1969.

81. AGO Study Group-led GCIG/ENGOT Intergroup Consortium. Final results from GCIG/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer / I. Ray-Coquard, D. Cibula, M. R. Mirza [et al.] // International journal of cancer. – 2020. – Vol. 146, № 2. – P.439-448.

82. A multidisciplinary approach remains the best strategy to improve and strengthen the management of ovarian cancer (Review) / L. Falzone, G. Scandurra, V. Lombardo [et al.] // International journal of oncology. – 2021. – Vol. 59, № 1. – P. 53.

83. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) / D. S. Chi, F. Musa, F. Dao [et al.] // Gynecologic oncology. – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 10-14.

84. Anti-LYPD1/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific Antibody for the Treatment of Ovarian Cancer / A. A. Lo, J. Johnston, J. Li [et al.] // Molecular cancer therapeutics. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 716-725.

85. A phase III, multicenter, randomized study of olvimulogene nanivacirepvec followed by platinum-doublet chemotherapy and bevacizumab compared with platinum-doublet chemotherapy and bevacizumab in women with platinum-resistant/refractory ovarian cancer / R. W. Holloway, P. Thaker, A. A. Mendivil [et al.] // International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. – 2023. – Vol. 33, № 9. – P. 1458-1463.

86. Application of multimodal integration to develop preoperative diagnostic models for borderline and malignant ovarian tumors / A. Kunishima, D. Inaba, S. Iyoshi [et al.] // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 37114.

87. Association of BRCA1/2 mutations with prognosis and surgical cytoreduction outcomes in ovarian cancer patients: An updated meta-analysis / Y. Wang, N. Li, Y. Ren [et al.] // The journal of obstetrics and gynaecology research. – 2022. – Vol. 48, № 9. – P. 2270-2284.
88. A Survival Analysis of Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Based on Relapse Type: A Multi-Institutional Retrospective Study in Armenia / L. Harutyunyan, E. Manvelyan, N. Karapetyan [et al.] // Current oncology (Toronto, Ont.). – 2024. – Vol. 31, № 3. – P. 1323-1334.
89. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / R. L. Coleman, M. F. Brady, T. J. Herzog [et al.] // The Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 779-791.
90. Bispecific immune cell engager enhances the anticancer activity of CD16+ NK cells and macrophages in vitro, and eliminates cancer metastasis in NK humanized NOG mice / S. Khoshtinat Nikkhai, G. Yang, H. Owji [et al.] // Journal for immunotherapy of cancer. – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. e008295.
91. Cancer statistics, 2023 / R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, A. Jemal // CA: a cancer journal for clinicians. – 2023. – Vol. 73, № 1. – P. 17-48.
92. Cancer State Facts: Ovarian Cancer [Electronic resurs]. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (дата обращения: 25.08.2024).
93. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial / S. Pignata, G. Scambia, D. Katsaros [et al.] // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 396-405.
94. Caruso, G. Ovarian Cancer: A Review / G. Caruso, S. J. Weroha, W. Cliby // JAMA. – 2025. – Vol. 334, № 14. – P.1278-1291.
95. CD3+CD4-CD8- (Double-Negative) T Cells in Inflammation, Immune Disorders and Cancer / Z. Wu, Y. Zheng, J. Sheng [et al.] // Front. Immunol. – 2022. – 13. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816005> (дата обращения: 23.10.2025).

96. Cediranib in Combination with Olaparib in Patients without a Germline BRCA1/2 Mutation and with Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Phase IIb CONCERTO Trial / J. M. Lee, R. G. Moore, S. Ghamande [et al.] // Clin Cancer Res. – 2022. – Vol. 28, № 19. – P. 4186-4193.
97. Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer / J. Kim, E.Y. Park, O. Kim [et al.] // Cancers. – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 433.
98. Chemotherapy Drives Tertiary Lymphoid Structures That Correlate with ICI-Responsive TCF1+CD8+ T Cells in Metastatic Ovarian Cancer / T. Lanickova, M. Hensler, L. Kasikova [et al.] // Clin Cancer Res. – 2025. – Vol. 31, № 1. – P. 164-180.
99. CHRONO: randomized trial of the CHRONology of surgery after neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer / J. M. Classe, G. Ferron, L. Ouldamer [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2022. – Vol. 32, № 8. – P. 1071-1075.
100. Circulating CD14+ HLA-DR lo/- monocytic cells as a biomarker for epithelial ovarian cancer progression / A. E. Stenzel, S. Abrams, J. M. Joseph [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2021. – Vol. 85, № 3. – P. 13343.
101. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions / M. Yi, X. Zheng, M. Niu [et al.] // Mol Cancer. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 28.
102. Comparison of PARPi efficacy according to homologous recombination deficiency biomarkers in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Batalini, L. L. DaSilva, L. Campoverde [et al.] // Chin Clin Oncol. – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 21.
103. Comparison of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) as maintenance therapy for newly-diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with *BRCA* mutational status: a systematic review and network meta-analysis/ S. Zhou, Y. Jiang, C. Luo [et al.] // Expert Rev Anticancer Ther. – 2024. – Vol. 24, № 1-2. – P. 59-69.
104. Cummings, M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction / M. Cummings, O. Nicolais, M. Shahin // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 988.

105. De Bree, E. The current role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer/ E. de Bree, D. Michelakis, E. Anagnostopoulou // *Front. Oncol.* – 2022. – 12. – URL:<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1029976> (дата обращения: 20.12.2023).

106. De Lazzari, G. Novel frontiers in urogenital cancers: from molecular bases to preclinical models to tailor personalized treatments in ovarian and prostate cancer patients / G. De Lazzari, A. Opattova, S. Arena // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2024. – Vol. 43, № 1. – P. 146.

107. Development of a prognosis model for PARP inhibitor therapies based on multiple genomic alterations associated with homologous recombination deficiency in ovarian cancer / T. Shu, F. Yang, L. Gao [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2025. – Vol. 35, № 9. – P. 101987.

108. Differential Sensitivity of Germline and Somatic *BRCA* Variants to PARP Inhibitor in High-Grade Serous Ovarian Cancer / J. A. Vendrell, I. O. Ban, I. Solassol [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 18. – P. 14181.

109. Disease-free survival of 15 years after primary surgery in a patient with advanced high-grade serous ovarian cancer: a case report and literature review / Y. Shi, S. Zhu, J. Shan [et al.] // *Front. Oncol.* – 2025. – Vol. 15. – P.1468196.

110. Divergent Immune-Metabolic Profiles in Endometriosis and Ovarian Cancer: A Cross-Sectional Analysis / M. Neri, E. Sanna, P. A. Ferrari [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2025. – Vol. 17, № 14. – P. 2325.

111. Does aggressive surgery improve outcomes? interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182 / N. S. Horowitz, A. Miller, B. Rungruang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 8. – P. 937-943.

112. Efficacy and Safety of Avutometinib ± Defactinib in Recurrent Low-Grade Serous Ovarian Cancer: Primary Analysis of ENGOT-OV60/GOG-3052/RAMP 201 / S. N. Banerjee, E. Van Nieuwenhuysen, C. Aghajanian [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2025. – Vol. 43, № 25. – P. 2782-2792.

113. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-

1/ENGOT-ov25 trial / P. Harter, M. A. Mouret-Reynier, S. Pignata [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2022. – Vol. 164, № 2. – P. 254-264.

114. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial / J. S. Frenel, J. W. Kim, N. Aryal [et al.] // *Ann Oncol.* – 2022. – Vol. 33, № 10. – P. 1021-1028.

115. Enhanced efficacy of simultaneous PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade in high-grade serous ovarian cancer / C. Wan, M. P. Keany, H. Dong [et al.] // *Cancer Res.* – 2021. – Vol. 81, № 1. – P. 158-173.

116. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. González-Martín, P. Harter, A. Leary [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2023. – Vol. 34, № 10. – P. 833-848.

117. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care for ovarian cancer: Focus on the multidisciplinary team / C. Sessa, L. Travado, G. Calaminus [et al.] // *Tumori.* – 2025. – Vol. 111, № 1. – P. 11-19.

118. European trends in ovarian cancer mortality, 1990-2020 and predictions to 2025 [et al.] / C. Wojtyła, P. Bertuccio, W. Giermazia [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2023. – Vol. 194. – P. 113350.

119. Expert consensus: Profiling and management of advanced or metastatic epithelial ovarian cancer/ M. E. Pierre, R. Manneh, A. Hernández [et al.] // *Rev Colomb Obstet Ginecol.* – 2024. – Vol. 75, № 1. – P. 4094.

120. Fagotti, A. REPLY: SCORPION study: is it time to call primary debulking surgery superior? / A. Fagotti, G. Vizzielli, G. Scambia // *Int J Gynecol Cancer.* – 2021. – Vol. 31, № 2. – P.311-312.

121. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer/ S. Arora, S. Balasubramaniam, H. Zhang [et al.] // *Oncologist.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. e164-e172.

122. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE / P. Morice, G. Scambia, N. R. Abu-Rustum [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2024. – Vol. 25, № 11. – P. e602-e610.

123. Genetic alterations and their therapeutic implications in epithelial ovarian cancer / N. Lapke, C. H. Chen, T. C. Chang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 499.

124. Genomic instability and *CCNE1* amplification as emerging biomarkers for stratifying high-grade serous ovarian cancer / E. Conca, D. Lorenzini, E. Minna [et al.] // *Front Oncol.* – 2025. – Vol.15. – P.1633410.

125. GINECO. Traitement médical de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire de haut grade: First-line medical treatment of high-grade epithelial ovarian cancer / F. Selle, J. Alexandre, K. Prulhière [et al.] // *Bull Cancer.* – 2021. – Vol. 108, № 9S1. – P. S5-S12.

126. Global and China burden of hormone-related cancers and risk factors, 1990-2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021 / X. Hu, J. Lv, C. Qin [et al.] // *BMC Public Health.* – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1566.

127. Global DNA methylation signatures associated with chemoresistance and poor prognosis of high grade serous ovarian cancer / H. B. Manzoor, M. Acun, H. Yasavoli-Sharahi [et al.] // *Sci Rep.* – 2025. – Vol. 22, № 15 (1). – P. 36869.

128. Global status and attributable risk factors of breast, cervical, ovarian, and uterine cancers from 1990 to 2021 / T. Li, H. Zhang, M. Lian [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2025. – Vol. 18, № 1. – P. 5.

129. GOG-3097/ENGOT-ov81/GTG-UK/RAMP 301: a phase 3, randomized trial evaluating avutometinib plus defactinib compared with investigator's choice of treatment in patients with recurrent low grade serous ovarian cancer / R. Grisham, B. J. Monk, E. Van Nieuwenhuysen [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2025. – Vol. 6. – P. 005919.

130. Grisham, R. N. The highs and lows of serous ovarian cancer / R. N. Grisham, B. L. Manning-Geist, M. H. Chui // *Cancer.* – 2023. – Vol. 129, № 17. – P. 2613-2620.

131. Harnessing the immune system by targeting immune checkpoints: Providing new hope for Oncotherapy / L. Yu, M. Sun, Q. Zhang [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 982026.
132. Histomorphological Analysis of Ovarian Neoplasms According to the 2020 WHO Classification of Ovarian Tumors: A Distribution Pattern in a Tertiary Care Center / P. Mehra, S. Aditi, K. M. Prasad [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 4. – P.e38273.
133. High density of CD16+ tumor-infiltrating immune cells in recurrent ovarian cancer is associated with enhanced responsiveness to chemotherapy and prolonged overall survival / A. Lalos, O. Neri, C. Ercan [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 22. – P. 5783.
134. Homologous recombination proficient subtypes of high-grade serous ovarian cancer: treatment options for a poor prognosis group / N. Stiegeler, D. W. Garsed, G. Au-Yeung [et al.] // *Front Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1387281.
135. Hu, X. LDHB Mediates Histone Lactylation to Activate PD-L1 and Promote Ovarian Cancer Immune Escape / X. Hu, Z. Huang, L. Li // *Cancer Invest.* – 2025. – Vol. 43, № 1. – P. 70-79.
136. Immune escape between endoplasmic reticulum stress-related cancer cells and exhausted CD8+T cells leads to neoadjuvant chemotherapy resistance in ovarian cancer / S. Zhang, Y. Zhang, X. Song [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2024. – 733. – P.150686. – URL: <https://doi:10.1016/j.bbrc.2024.150686> (дата обращения: 23.10.2025).
137. Immunotherapy for ovarian cancer: towards a tailored immunophenotype-based approach / E. Ghisoni, M. Morotti, A. Sarivalasis [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 21, № 11. – P. 801-817.
138. Immunotherapy that improves response to chemotherapy in high-grade serous ovarian cancer / S. Elorbany, C. Berlato, L. S. Carnevalli [et al.] // *Nat Commun.* – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 10144.
139. Impact of guideline adherence on patient outcomes in early-stage epithelial ovarian cancer / J. Y. Lee, T. H. Kim, D. H. Suh [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 41, № 4. – P. 585-591.

140. Impact of residual disease as a prognostic factor for survival in women with advanced epithelial ovarian cancer after primary surgery / A. Bryant, S. Hiu, P. T. Kunonga [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2022. – Vol. 9, № 9. – CD015048. – URL: <https://doi:10.1002/14651858.CD015048> (дата обращения: 20.12.2023).

141. Incomplete staging in ovarian cancer / J. Beltman, P. Laven, J. E. Biense [et al.] // *Res. Scvair.* – 2020. – P. 1-15. – URL: https://www.researchgate.net/publication/341664572_Incomplete_Staging_in_Ovarian_Cancer (дата обращения: 17.12.2023).

142. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group) / P. Wimberger, M. Wehling, N. Lehmann [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 1642-1648.

143. Interplay between cancer-associated fibroblasts and dendritic cells: implications for tumor immunity / F. M. Mentucci, M. G. Ferrara, A. Ercole [et al.] // *Front Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1515390.

144. Interplay between tumor mutation burden and the tumor microenvironment predicts the prognosis of pan-cancer anti-PD-1/PD-L1 therapy / W. Liao, X. Zhou, H. Lin [et al.] // *Front Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1557461.

145. Jazwinska, D. E. Cancer-mesothelial and cancer-macrophage interactions in the ovarian cancer microenvironment / D. E. Jazwinska, D. G. Kulawiec, I. K. Zervantonakis // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2023. – Vol. 325, № 3. – P. C721-C730.

146. Jorgensen, J. R. Ovarian cancer in pregnancy / J. R. Jorgensen, M. A. Brewer, C. D. Runowicz // *Semin Perinatol.* – 2025. – Vol. 49, № 2. – P. 152043.

147. Konstantinopoulos, P. A. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy / P. A. Konstantinopoulos, U.A. Matulonis // *Nat Cancer.* – 2023. – Vol. 4, № 9. – P. 1239-1257.

148. Kotsopoulos, I. C. SCORPION study: is it time to call primary debulking surgery superior? / I. C. Kotsopoulos, R. Graham, T. Mould // *Int J Gynecol Cancer.* –

2021. – Vol. 31, № 2. – P. 310.

149. Kumar, A. Advanced Ovarian Cancer: Weighing the Risks and Benefits of Surgery / A. Kumar, W. A. Cliby // Clin Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 63, № 1. – P. 74-79.

150. Laparoscopic Cytoreduction After Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A LANCE Randomized Clinical Trial / J. A. Rauh-Hain, A. Melamed, R. Pareja [et al.] // JAMA Netw Open. – 2024. – Vol. 7, № 11. – P. e2446325.

151. Low grade serous ovarian cancer - A rare disease with increasing therapeutic options / T. A. Zwimpfer, O. Tal, F. Geissler [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2023. – Vol. 112. – P. 102497.

152. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO 1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / S. Banerjee, K. N. Moore, N. Colombo [et al.] // Clin. Trial Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 1721-1731.

153. Maintenance olaparib monotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer without a germline BRCA1 and/or BRCA2 mutation: Final overall survival results from the OPINION trial / A. Poveda, S. Lheureux, N. Colombo [et al.] // Gynecol Oncol. – 2025. – Vol. 197. – P. 74-82.

154. Maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Outcomes by somatic and germline BRCA and other homologous recombination repair gene mutation status in the ORZORA trial / S. Pignata, A. Oza, G. Hall [et al.] // Gynecol Oncol. – 2023. – Vol. 172. – P. 121-129.

155. Management of patients with advanced epithelial ovarian cancer: a European survey / F. Jochum, M. A. Angeles, V. Balaya [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2023. – Vol. 308, № 2. – P. 535-549.

156. McNeish, I. A. Is more of a good thing still a good thing? PARP inhibitor retreatment in high-grade ovarian carcinoma / I. A. McNeish, B. J. Monk // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 12. – P. 1074-1076.

157. MEDIOLA Investigators. Olaparib plus Durvalumab, with or without Bevacizumab, as Treatment in PARP Inhibitor-Naïve Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer: A Phase II Multi-Cohort Study / Y. Drew, J. W. Kim, R. T. Penson [et al.] // Clin Cancer Res. – 2024. – Vol. 30, № 1. – P. 50-62.

158. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid / M. L. J. Watson, P. D. A. Vignale, S. J. Mullet [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 591, № 7851. – P. 645-651.

159. Metformin Enhances PD-L1 Inhibitor Efficacy in Ovarian Cancer by Modulating the Immune Microenvironment and RBMS3 Expression / Q. Zhang, S. Han, X. Zhang [et al.] // FASEB J. – 2025. – Vol. 39, № 11. – P. e70705.

160. Molecular genetic investigation of hereditary breast and ovarian cancer patients in the Southern Transdanubian region: widening the mutation spectrum and searching for new pathogenic variants using next-generation methods/ Baráti L, Maász A, Mikó A, [et al.] // Pathol Oncol Res. – 2024. – 30. – P.1611813. – URL: <https://doi:10.3389/pore.2024.1611813> (дата обращения: 23.10.2025).

161. Mutation Spectrum Analysis of BRCA1/2 Genes for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the Indian Population / K. Lila, H. Bhanushali, M. Chanekar [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2024. – Vol. 25, № 12. – P. 4145-4151.

162. Myeloid targeting antibodies PY159 and PY314 for platinum-resistant ovarian cancer / O. O. Yeku, M. Barve, W. W. Tan [et al.] // J Immunother Cancer. – 2025. – Vol. 13, № 3. – P. e010959.

163. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer / S. L. Coleridge, A. Bryant, S. Kehoe [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2021. – Vol. 7, № 7. – CD005343.

164. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced epithelial ovarian cancer / M. Shawky, C. Choudhary, S. L. Coleridge [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2025. – Vol. 2, № 2. – P. CD005343.

165. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: GOTIC-019 study / S. Nagao, J. Tamura, T. Shibutani [et al.] // *Int J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 28, № 6. – P. 804-815.

166. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: ASCO Guideline Update / S. Gaillard, C. Lacchetti, D. K. Armstrong [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2025. – Vol. 43, № 7. – P. 868-891.

167. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer / I. Vergote, C. G. Tropé, F. Amant [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 10. – P. 943-953.

168. New hopes and promises in the treatment of ovarian cancer focusing on targeted treatment-a narrative review / M. Satora, K. Kułak, B. Zaremba [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1416555.

169. Next steps in the early detection of ovarian cancer / R. C. Bast, C. Y. Han, Z. Lu [et al.] // *Commun Med.* – 2021. – Vol. 1. – P. 37-39.

170. NLRP3 Inflammasome Upregulates PD-L1 in Ovarian Cancer and Contributes to an Immunosuppressive Microenvironment / W. Pan, Z. Jia, J. Du [et al.] // *Immunotargets Ther.* – 2024. – Vol. 13. – P. 775-788.

171. Objective responses to first-line neoadjuvant carboplatin-paclitaxel regimens for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma (ICON8): post-hoc exploratory analysis of a randomised, phase 3 trial / R. D. Morgan, I. A. McNeish, A. D. Cook [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 277-288.

172. OCEANIA: real-world study of ovarian cancer treatment patterns across multiple lines of therapy in Argentina and Brazil / C. Soares, G. Abreu, T. L. Nogueira da Silva [et al.] // *Future Oncol.* – 2024. – Vol. 20, № 27. – P. 2023-2036.

173. Olaparib as treatment for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer by BRCA mutation and homologous recombination deficiency: Phase 2 LIGHT study final overall survival analysis / Y. L. Liu, C. A. Mathews, F. Simpkins [et al.] // *Cancer.* – 2025. – Vol. 131, № 2. – P. e35707.

174. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final

analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Poveda, A. Floquet, J. A. Ledermann [et al.] // Clin. Trial. Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 620-631.

175. Olaparib treatment for platinum -sensitive relapsed ovarian cancer by BRCA mutation and homologous recombination deficiency status: Phase II LIGHT study primary analysis / K. Cadoo, F. Simpkins, C. Mathews [et al.] // Gynecol Oncol. – 2022. – Vol. 166, № 3. – P. 425-431.

176. On Behalf Of Ncd Global Health Research Group Of Association Of Pacific Rim Universities Apru. Worldwide Burden, Risk Factors, and Temporal Trends of Ovarian Cancer: A Global Study / J. Huang, W. C. Chan, C. H. Ngai [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 2230.

177. Optimal timing of primary debulking surgery in advanced ovarian cancer: insights from the TRUST trial / T. Shi, Y. Chen, R. Jiang J Gynecol Oncol // Journal of gynecologic oncology. – 2025. – Vol. 36, № 5. – P. 132.

178. Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial / J. Pfisterer, F. Joly, G. Kristensen [et al.] // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41, № 4. – P. 893-902.

179. OReO/ENGOT-ov38 investigators. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OReO/ENGOT-ov38): a phase IIb trial / E. Pujade-Lauraine, F. Selle, G. Scambia [et al.] // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 12. – P.1152-1164.

180. Otsuka, I. Mechanisms of High-Grade Serous Carcinogenesis in the Fallopian Tube and Ovary: Current Hypotheses, Etiologic Factors, and Molecular Alterations / I. Otsuka // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4409.

181. Ovarian cancer: Diagnosis and treatment strategies (Review) / X. Li, Z. Li, H. Ma [et al.] // Oncol Lett. – 2024. – Vol. 28, № 3. – P.441.

182. Ovarian Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment, and Estrogen Receptors' Molecular Backgrounds / B. Smolarz, K. Biernacka, H. Łukasiewicz [et al.] // Int J Mol Sci. – 2025. – Vol. 26, № 10. – P. 4611.

183. Ovarian cancer risk factors in relation to family history / G. Zheng, L. Baandrup, J. Wang [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2024. – Vol. 116, № 11. – P.1767-1774.
184. Ovarian cancer statistics : WCRF (World Cancer Research Fund International) : site. – URL: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/ovarian-cancer-statistics/> (дата обращения: 10.12.2023).
185. Ovarian cancer targeted therapy: current landscape and future challenges /G. Wang, H. Yang, Y. Wang [et al.] // Front. Oncol. – 2025. – 15. – URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1535235> (дата обращения: 23.10.2025).
186. Overall Survival and the Evolving Benefit-Risk Assessment for Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Advanced Ovarian Cancer / M. Shah, T. Y. Chen, G. Ison [et al.] // J Clin Oncol. – 2025. – Vol. 43, № 19. – P. 2218-2227.
187. Paik, J. Olaparib: A Review as First-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer / J. Paik // Target Oncol. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. 847-856.
188. PARP inhibitor era in ovarian cancer treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / I. Baradács, B. Teutsch, A. Váradi [et al.] // J Ovarian Res. – 2024. – Vol. 17, № 1. – P. 53.
189. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: A Review / D. M. O'Malley, T. C. Krivak, N. Kabil [et al.] // Target Oncol. – 2023. – Vol. 18, № 4. – P. 471-503.
190. PD-L1: From cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders / D. Lee, M. Cho, E. Kim [et al.] // Mol Ther. – 2024. – Vol. 32, № 12. – P. 4235-4255.
191. Polan, R. M. Postoperative complications in women with ovarian cancer stratified by cytoreductive surgery outcome / R. M. Polan, J. M. Slota, E. L. Barber // J. Surg. Oncol. – 2023. – Vol. 128, № 5. – P. 891-901.
192. Poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors as maintenance therapy in women with newly diagnosed ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Cheng, J. Yang, H. Liu [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2021. – Vol. 304, № 2. – P. 285-296.

193. Post-translational modifications in ovarian cancer: implications for immunotherapy: a mini-review / L. Sun, Y. F. Guo, C. C. Duan [et al.] // *J Ovarian Res.* – 2025. – Vol. 18, № 1. – P.225.
194. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Yunnan Province in southwest China / Y. Peng, J. Liao, X. He [et al.] // *Eur J Cancer Prev.* – 2025. – Vol. 34, № 3. – P. 231-240.
195. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial / S. Kehoe, J. Hook, M. Nankivell [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 249-257.
196. Primary versus interval cytoreductive surgery in patients with rare epithelial or non-epithelial ovarian cancer / D. Fumagalli, A. Jayraj, E. Olearo [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2025. – Vol. 35, № 3. – P. 101664.
197. Prognostic factors and clinic-pathologic characteristics of ovarian tumor with different histologic subtypes-a SEER database population study of 41,376 cases / C. Shao, H. Guo, L. Chen [et al.] // *Transl. Cancer Res.* – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 1937-1950.
198. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: a population-based study / L. C. Chang, C. F. Huang, M. S. Lai [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 019499.
199. Prognostic Impact of Tumor-Infiltrating Immune Cells on Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced or Metastatic Ovarian Cancer: A Retrospective Study / Q. Rao, M. Huang, M. Guan [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2024. – Vol. 30. – P. e943170.
200. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results / M. J. Piccart, K. Bertelsen, K. James [et al.] // *Clin. Trial. J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, № 9. – P. 699-708.

201. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer / P. Harter, J. Sehouli, I. Vergote [et al.] // *Randomized Controlled Trial. N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385, № 23. – P. 2123-2131.
202. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) / A. Fagotti, M. G. Ferrandina, G. Vizzielli [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2020. – Vol. 30, № 11. – P.1657-1664.
203. Ray, U. One more step toward treatment of PARP inhibitor-resistant ovarian cancers / U. Ray, P. Thirusangu, V. Shridhar // *Oncotarget.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1034-1035.
204. Real-world overall survival in second-line maintenance niraparib monotherapy versus active surveillance in patients with BRCA wild-type recurrent ovarian cancer/ R. L. Coleman, J. A. Perhanidis, L. Kalilani [et al.] // *Ther Adv Med Oncol.* – 2024. – Vol. 16. – P. 17588359241292272.
205. Real-world post-2020 first-line maintenance treatment patterns in patients with advanced ovarian cancer in the US / D. M. Chase, L. Kalilani, M. A. Cooney [et al.] // *Future Oncol.* – 2025. – Vol. 21, № 19. – P. 2495-2503.
206. Redefining Risk, Biomarkers, and Precision Therapy for Hereditary Ovarian Cancer: A Review / A. N. Jha, V. R. Gaikwad, A. K. Gupta [et al.] // *ACS Omega.* – 2025. – Vol. 10, № 33. – P. 36890-36903.
207. REGECOP collaborators. Interval Cytoreductive Surgery and Cisplatin- or Paclitaxel-Based HIPEC for Advanced Ovarian Cancer / S. González Sánchez, J. García Fernández, P. A. Cascales-Campos [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2025. – Vol. 8, № 6. – P. e2517676.
208. Risk Factors for Ovarian Cancer: An Umbrella Review of the Literature / E. Whelan, I. Kalliala, A. Semertzidou [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. 2708.
209. Risk Factors for Ovarian Cancer in South America: A Literature Review / S. Jara-Rosales, R. González-Stegmaier, E. S. Rotarou [et al.] // *J Pers Med.* – 2024. – Vol. 14, № 9. – P. 992.

210. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials / Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) ; Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) / A. du Bois, A. Reuss, E. Pujade-Lauraine [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 6. – P. 1234-1244.

211. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer / M. Zhang, S. Cheng, Y. Jin [et al.] // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. – 2021. – Vol. 1875, № 2. – P. 188503.

212. Role of PARP inhibitors beyond BRCA mutation and platinum sensitivity in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of hazard ratios from randomized clinical trials / R. Purwar, R. Ranjan, M. Pal [et al.] // *World J Surg Oncol*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P.157.

213. Role of PD-1/PD-L1 signaling axis in oncogenesis and its targeting by bioactive natural compounds for cancer immunotherapy / Y. Godiyal, D. Maheshwari, H. Taniguchi [et al.] // *Mil Med Res*. – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 82.

214. Role of tumor microenvironment in ovarian cancer metastasis and clinical advancements / Y. Wang, N. Zhu, J. Liu [et al.] // *J Transl Med*. – 2025. – Vol. 23, № 1. – P. 539.

215. Rucaparib versus chemotherapy for treatment of relapsed ovarian cancer with deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): final results of an international, open-label, randomised, phase 3 trial / A. M. Oza, A. Lisyanskaya, A. Fedenko [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2025. – Vol. 26, № 2. – P. 249-264.

216. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / T. Shi, J. Zhu, Y. Feng [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 439-449.

217. Serous Ovarian Carcinoma: Detailed Analysis of Clinico-Pathological Characteristics as Prognostic Factors/ L. S. Aboelnasr, H. Meehan, S. Saso [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, № 21. – P. 3611.

218. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2024. – Vol. 74, № 1. – P. 12-49.

219. Sisman, Y. Clinical Characteristics and Survival of Ovarian Cancer Patients According to Homologous Recombination Deficiency Status / Y. Sisman, L. Schejbel, T. H. Schnack [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2025. – Vol. 17, № 10. – P. 1628.

220. Specialized care and survival of ovarian cancer patients in The Netherlands: nationwide cohort study / F. Vernooij, A. P. M. Heintz, P. O. Witteveen [et al.] // *Comparative Study J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100, № 6. – P. 399-406.

221. Stratification of Homologous Recombination Deficiency-Negative High-Grade Ovarian Cancer by the Type of Peritoneal Spread into Two Groups with Distinct Survival Outcomes / S. Schnaiter, E. Schamschula, J. Laschtowiczka [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2024. – Vol. 16, № 11. – P. 2129.

222. Study of upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with stage IIIC and IV ovarian cancer, SGOG SUNNY (SOC-2) trial concept / R. Jiang, J. Zhu, J.W. Kim [et al.] // *J. Gynecol Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 86.

223. Surgery for recurrent epithelial ovarian cancer in the netherlands: a population-based cohort study / R. van de Laar, R. F. Kruitwagen, J. IntHout [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 268-275.

224. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial / P. Harter, A. du Bois, M. Hahmann [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, № 12. – P. 1702-1710.

225. Surgical outcomes and prognostic factors of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer / L. Bai, S. Zhao, J. Xu [et al.] // *Am J Cancer Res.* – 2025. – Vol. 15, № 8. – P. 3603-3616.

226. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial / B. Trimbos, P. Timmers, S. Pecorelli [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102, № 13. – P. 982-987.

227. Survival analysis of gynecological cancer in Southeast China, 2011-2020: a population-based study / D. Sufang, Y. Zhou, J. Lin [et al.] // *Cancer Epidemiology*. – 2024. – Vol. 92. – P. 102641.

228. Survival and Chemosensitivity in Advanced High Grade Serous Epithelial Ovarian Cancer Patients with and without a BRCA Germline Mutation: More Evidence for Shifting the Paradigm towards Complete Surgical Cytoreduction / D. De Jong, M. Otfy, I. Chen [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58, № 11. – P. 1611.

229. Survival Outcomes Post-secondary Cytoreduction in Peritoneal Metastatic Cases from Ovarian Cancer: A Single Institute Study / S. Barat, N. Ahmadi, R. Wijayawardana [et al.] // *Anticancer Res.* – 2025. – Vol. 45, № 10. – P. 4281-4293.

230. Survival rate of ovarian cancer in Asian countries: a systematic review and meta-analysis / Z. Maleki, M. Vali, H. A. Nikbakht [et al.] // *Meta-Analysis BMC Cancer*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 558.

231. Targeting BRAF pathway in low-grade serous ovarian cancer / C. Perrone, R. Angioli, D. Luvero [et al.] // *J Gynecol Oncol.* – 2024. – Vol. 35, № 4. – P. e104.

232. Taxane monotherapy regimens for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer/ A. Patel, R. Kalachand, S. Busschots [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – Vol. 7, № 7. – P. CD008766.

233. The activity of tertiary lymphoid structures in high grade serous ovarian cancer is governed by site, stroma, and cellular interactions / I. P. MacFawn, G. Magnon, G. Gorecki [et al.] // *Cancer Cell*. – 2024. – Vol. 42, № 11. – P.1864-1881.e5.

234. The global, regional and national epidemiology, incidence, mortality, and burden of ovarian cancer / A. Mazidimoradi, Z. Momenimovahed, L. Allahqoli [et al.] // *Health Sci Rep.* – 2022. – Vol. 5, № 6. – P. e936.

235. The impact of neoadjuvant chemotherapy on the tumor microenvironment in advanced high-grade serous carcinoma / Y. Shen, Y. Ren, K. Chen [et al.] // *Oncogenesis*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 43.

236. The impact of pathogenic *BRCA1/2* tumor mutation status on high grade serous epithelial ovarian cancer survival outcome: A multicenter study from Indonesia /

S. Sutrisno, D. Marlina, K. D. Tjandraprawira [et al.] // SAGE Open Med. – 2024. – Vol. 12. – P. 20503121241299849.

237. The prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes, PD-L1, BRCA mutation status and tumor mutational burden in early-stage high-grade serous ovarian carcinoma-a study by the spanish Group for Ovarian Cancer Research (GEICO) / D. Pizarro, I. Romero, B. Perez-Mies [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 13. – P. 11183.

238. Therapeutic landscape of ovarian cancer: recent advances and emerging therapies / L. Wang, Q. Zhang, X. Wang [et al.] // Biomark Res. – 2025. – Vol. 13. – P. 103.

239. The RAS-MEK-ERK pathway in low-grade serous ovarian cancer / E. H. Stover, E. K. Lee, G. I. Shapiro [et al.] // Gynecol Oncol. – 2025. – Vol. 200. – P. 22-32.

240. The relation of CD3, CD4, CD8 and PD-1 expression with tumor type and prognosis in epithelial ovarian cancers / Y. A. Karakaya, A. Atıgan, Ö.T. Güler [et al.] // Gineköl Pol. – 2021. – Vol. 92, № 5. – P. 344-351.

241. The role of cancer-associated mesothelial cells in the progression and therapy of ovarian cancer / A. Zheng, Y. Wei, Y. Zhao [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1013506.

242. The role of macrophage polarization in ovarian cancer: from molecular mechanism to therapeutic potentials / C. Xu, J. Chen, M. Tan [et al.] // Front Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1543096.

243. The Scarface Score: Deciphering Response to DNA Damage Agents in High-Grade Serous Ovarian Cancer-A GEICO Study / A. Fernández-Serra, R. López-Reig, R. Márquez [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 11. – P. 3030.

244. The senescent mesothelial matrix accentuates colonization by ovarian cancer cells / B. V. Thapa, M. Banerjee, T. Glimm [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2023. – Vol. 81, № 1. – P. 2.

245. Trial Enrollment and Survival Disparities Among Patients With Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma / C. R. Johnson, A. A. Francoeur, A. Grewal [et al.] // JAMA Netw Open. – 2025. – Vol. 8, № 10. – P. e2538648.
246. Tsibulak, I. Fotopoulou C. Tumor biology and impact on timing of surgery in advanced epithelial ovarian cancer / I. Tsibulak, C. Fotopoulou // Int J Gynecol Cancer. – 2023. – Vol. 33, № 10. – P. 1627-1632.
247. Tufan, Ö. Prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma: a reference institution experience / Ö. Tufan, S. S. Özalp, Ö. T. Yalçın // Turk. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 51-56.
248. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Epithelial Ovarian Cancer: Heterogeneity, Prognostic Impact, and Relationship with Immune Checkpoints / D. Hudry, S. Le Guellec, S. Meignan [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 21. – P.5332.
249. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer / S. Hiu, A. Bryant, K. Gajjar [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2022. – Vol. 8, № 8. – P. CD007697.
250. UNICANCER/CHIPOR Investigators. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer (CHIPOR): a randomised, open-label, phase 3 trial / J. M. Classe, P. Meeus, D. Hudry [et al.] // Lancet Oncol. – 2024. – Vol. 25, № 12. – P. 1551-1562.
251. Updated progression-free survival and final overall survival with maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial / D. Lorusso, M.A. Mouret-Reynier, P. Harter [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2024. – Vol. 34, № 4. – P. 550-558.
252. Venous thromboembolism during neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer / S. Oxley, S. Ahmed, K. Baxter [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2024. – Vol. 34, № 11. – P. 1768-1774.

253. Wang, J. Mitophagy in gynecological malignancies: roles, advances, and therapeutic potential / J. Wang, D. Wang // *Cell Death Discov.* – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 488.

254. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer treatment (ICON8): overall survival results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial / A. R. Clamp, E. C. James, I. A. McNeish [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 919-930.

255. Wolters-Eisfeld, G. Glycan diversity in ovarian cancer: Unraveling the immune interplay and therapeutic prospects / G. Wolters-Eisfeld, L. Oliveira-Ferrer // *Semin Immunopathol.* – 2024. – Vol. 46, № 6. – P. 16.

256. Xu, H. Global publication productivity and research trends on recurrent ovarian cancer: a bibliometric study / H. Xu, L. Wang, D. Xu // *Front. Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 22213.

257. Zhang, J. Worldwide burden, risk factors, and temporal trends of ovarian cancer: a global study / J. Zhang, W. C. Chan, C. H. Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 2230.

258. Zheng, M. Elevated CD14 in B cells associates with reduced ovarian cancer risk via CD80 + dendritic cell interaction: a multi-omics study / M. Zheng // *Discov Oncol.* – 2025. – Vol. 16, № 1. – P. 1113.