

Журман Варвара Николаевна

Рак яичников: тактика лечения и прогноз

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена на кафедре онкологии, лучевой терапии и радиологии им. профессора Н.Е. Яхонтова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Нечушкина Валентина Михайловна

Официальные оппоненты:

Бабаева Наталия Александровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела инновационного развития Департамента регионального сотрудничества и интеграции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

Протасова Анна Эдуардовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии СПбГУ.

Чернышова Алена Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 344037, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63)

Защита состоится «_____» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета, ПДС 0300.026 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300026>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.026

доктор медицинских наук, доцент

Епифанова Майя Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Рак яичников является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем современной онкологии, характеризуется ростом заболеваемости и высокими показателями смертности, занимая 7-е место (4,2 %) после рака тела матки, рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, шейки матки и желудка в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. При этом в структуре смертности у женщин от ЗНО женских половых органов рак яичников находится на первом месте (5,6 %) (Колесник Е.А. и др., 2017; Каприн А.Д. и др., 2019, 2022; Siegel R.L. et al., 2023).

Из двух существующих морфологических групп опухолей яичников (эпителиальные и неэпителиальные), на долю эпителиальных опухолей приходится до 90,0 % всех ЗНО яичников, с преобладанием серозного рака высокой степени злокачественности (high-grade) – более 80,0 % (Баринов В.В. и др., 2007; Coleman R.L. et al., 2019; Fagotti A. et al., 2020; Тюляндина А.С. и др., 2021; Harter P. et al., 2021; Новиков Ф.В. и др., 2023). Острота проблемы объясняется и поздним выявлением заболевания, в том числе у лиц трудоспособного возраста, поскольку у 75,0 % больных рак яичников впервые диагностируется на III-IV стадиях. Средний возраст заболевших составляет 59,4 года. Однако, в последние десятилетие отмечена тенденция к увеличению выявляемости на I-II стадиях и уменьшение частоты запущенных стадий (Тюляндина А.С., 2018; Zhang Y., 2019; Stewart C., 2019; Penny S.M., 2020; Нечушкина В.М., 2023).

Тактика лечения больных раком яичников в известной степени определяется стадией заболевания. Так, при первичном раке яичников I-II стадии обязательным является проведение хирургического лечения на первом этапе, с выполнением полного объема процедур хирургического стадирования, что в 30,0-35,0 % позволяет диагностировать распространенный процесс. Это ведет к коррекции стадии заболевания и, соответственно, позволяет далее назначить адекватное противоопухолевое лечение и снизить вероятность рецидива в будущем

(Wimberger P., 2010; Нечушкина В.М., 2018, 2023; Orr B., 2018; Hall M., 2019; Тюляндина А.С. и др., 2021).

При раке яичников III-IV стадий существует два фундаментальных подхода к лечению: первый подход заключается в проведении на первом этапе первичной циторедукции с последующей противоопухолевой лекарственной терапией; второй подход подразумевает первоначальное проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей интервальной циторедукцией (Bercow A. et al., 2024; Клинические рекомендации РФ, 2020). Проведенные рандомизированные сравнительные исследования не выявили достоверного различия в эффективности этих методов. Однако, ряд проспективных и ретроспективных исследований продемонстрировали значительное увеличение общей выживаемости больных при реализации первого подхода и выполнении полной или оптимальной первичной циторедукции (Chi D. S. et al., 2006, 2012; du Bois A. et al., 2009; Kehoe S. et al., 2015; Румянцев А.А. и др., 2017; Городнова Т.В. и др., 2018; Fagotti A. et al., 2020). Рандомизированные исследования по сравнению первичной и интервальной циторедукций 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, что, безусловно, определяет общую эффективность лечения. Выбор поддерживающей терапии в первой линии зависит от наличия мутаций в генах BRCA1/2 и факторов риска прогрессирования. Частота мутаций в генах BRCA составляет 15,0-30,0 %, при этом следует учитывать существенную разницу в частоте мутаций между различными этническими популяциями. Наличие у пациенток мутаций в генах BRCA является потенциальным биомаркером чувствительности к препаратам платины (Kennedy R.D. et al., 2009; Alsop K. et al., 2012; Bolton K.L. et al., 2012; Karami F.A. et al., 2013; Strickland K.C. et al., 2016; Покатаев И.А., 2017; Gadducci A. et al., 2019; Никитин А.Г. и др., 2020; Авксентьев Н.А. и др., 2021; Banerjee S., 2021).

Несмотря на успехи первичного лечения рака яичников, по-прежнему

сохраняется высокая частота рецидивов, что вносит значительный вклад в показатели смертности от этого заболевания. Трудность для практикующих врачей онкологов по-прежнему представляет тактика лечения рецидивов рака яичников (хирургическое лечение с последующей химиотерапией или только химиотерапия), а также выбор противоопухолевой лекарственной терапии. Не определены четкие показания к хирургическому лечению в зависимости от гистологического типа опухоли.

В настоящее время достаточное количество клинических исследований подтверждает, что клетки рака яичников являются иммуногенными. Большинство клинических исследований посвящены изучению прогностической значимости микроокружения опухоли. Полученные результаты носят противоречивый характер (Winkler I. et al., 2015; Webb J.R. et al., 2016; Zhu X. et al., 2017; Зибиров Р.Ф. и др., 2018; Атаи А. и др., 2020; Олейник Е. К. и др., 2020; Bansal A. et al., 2021; Nersesian S. et al., 2024). Безусловно, необходимы дополнительные данные, позволяющие более подробно судить о характере иммуногенности рака яичников, более детально изучить микроокружение опухоли и его роль в патогенезе данного заболевания.

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

Степень разработанности темы. Рак яичников остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкогинекологии, по которой накоплен значительный объем данных об эпидемиологии, патогенезе и ключевых прогностических факторах. В клиническую практику успешно внедрены комплексные программы лечения, сочетающие хирургическое стадирование и циторедуктивные вмешательства с современными режимами противоопухолевой лекарственной терапии.

Однако несмотря на значительные успехи в понимании биологии рака яичников и совершенствовании терапевтических подходов, ряд важных аспектов проблемы остаются недостаточно изученными или требуют дальнейшего

уточнения. Сохраняются дискуссии относительно оптимальной последовательности хирургического и лекарственного лечения при раке яичников распространенных стадий. Недостаточно детализированы прогностические модели, учитывающие комплексное взаимодействие различных факторов (возраст, стадия, гистологический тип, молекулярно-генетический профиль) на различных этапах заболевания.

Особое внимание уделяется изучению опухолевого микроокружения и его роли в прогрессировании заболевания и ответе на терапию. Хотя общая прогностическая значимость экспрессии CD-рецепторов и PD-L1 установлена, механизмы их влияния на противоопухолевый иммунитет и возможности использования для персонализированного подбора терапии остаются предметом активных исследований. Также актуальным является поиск новых молекулярно-иммунологических маркеров, способных улучшить прогнозирование течения заболевания и разработку новых эффективных лекарственных препаратов.

Таким образом, несмотря на значительную разработанность проблемы рака яичников, актуальным остается углубленный анализ комплексного влияния прогностических факторов, оптимизация терапевтических стратегий на основе молекулярно-биологического профилирования, а также детализированное исследование роли иммунного микроокружения.

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.

Задачи исследования:

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 IIIС-IVВ стадий.

5. Провести сравнительный анализ эффективности химиотерапии первой линии и различных вариантов поддерживающей терапии у больных раком яичников IIIС-IVВ 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 (IIВ-IIIВ) и поздние (IIIС-IVВ) 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».

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). 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).

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 IIIA-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 вызовы и возможности 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).

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 Юпатова 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.

Автором лично сформулированы цели и задачи исследования, обоснована его актуальность, проведен анализ литературы, составлена регистрационная карта больного и электронные базы данных, проанализирована медицинская документация всех больных, 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 148 таблицами и 109 рисунками. Список использованных литературных источников включает 258 источников, из которых 75 публикаций на русском и 183 – на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В ретроспективный анализ включены 910 больных с верифицированным диагнозом рак яичников I-IV стадий, получавших лечение в период с 2004 по 2021 гг. в Приморском краевом онкологическом диспансере, у которых были представлены все данные анамнеза. Анализировались следующие данные: дата постановки и снятия с учета, возраст, диагноз согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (код C56 по МКБ-10), клиническая стадия заболевания, гистологический тип опухоли, данные молекулярно-генетического исследования на наличие изменений нуклеотидных последовательностей генов BRCA1/2, объем хирургического вмешательства, варианты противоопухолевой

лекарственной терапии, результаты наблюдения после лечения (стабилизация, прогрессирование, линии лекарственного лечения и их количество), сопутствующие диагнозы, гинекологический анамнез. Медиана периода наблюдения за живыми больными составила 34,0 (0,0-380,0) мес.

Определение мутаций в генах BRCA1/2 выполнялось больным серозной карциномой яичников high-grade I-IV стадий с 2016 г. сначала только методом NGS (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). После появления метода ПЦР больные на первом этапе стали обследоваться этим методом, затем, при отрицательном результате, материал направлялся на исследование методом NGS. На исследование направляли опухолевый материал и кровь.

Для проспективного исследования использовался опухолевый материал 120 больных серозным раком яичников, которые получали лечение в период с 2020 по 2021 гг. Критериями отбора являлось наличие у пациенток серозного рака яичников, хранение материала при температурном режиме +4°C, сроком <6 мес. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Проведение исследования одобрено на заседании комитета по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 12 от 20.12.2024 г.)

В соответствии с основной целью диссертационной работы в первом разделе (главы 3-7) проанализирована выживаемость больных в зависимости от клинических и молекулярно-генетических факторов:

- возраста;
- стадий рака яичников (ранние – IA-IIA, промежуточные – IIB-IIIB и поздние – IIIC-IVB);

- гистологического типа опухоли (серозная карцинома low-grade, high-grade, без указания степени злокачественности, муцинозная карцинома, светлоклеточная карцинома, эндометриоидная карцинома, опухоль Бреннера);
- наличия мутаций в генах BRCA1/2;
- места проведения первичного хирургического лечения (в специализированных стационарах или гинекологических отделениях);
- выполнения всех этапов хирургического стадирования при раке яичников I-II стадий, сроков и оптимальности циторедуктивных операций при раке яичников III-IV стадий;
- вариантов химиотерапии и поддерживающей терапии.

В исследование включены 910 больных раком яичников всех стадий в возрасте от 20 до 82 лет, медиана возраста – 54 года. Наиболее многочисленной была возрастная группа 51-60 лет ($n = 273$, 30,0 %) (Таблица 1). Характеристика гинекологического анамнеза больных, включенных в исследование, наличие у пациенток мутаций в генах BRCA1/2, характер проведенного лечения, осложнения и рецидивы представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных раком яичников

Характеристики	Количество пациенток, всего ($n = 910$)	
	Число пациенток	Доля пациенток, %
Возраст:		
- 30 лет и менее	29	3,2
- 31-40 лет	92	10,2
- 41-50 лет	246	27,0
- 51-60 лет	273	30,0
- 61-70 лет	214	23,5
- 71-80 лет	52	5,7
- 81 лет и более	4	0,4
Гистологический тип опухоли:		
- серозная карцинома high-grade	594	65,3
- серозная карцинома low-grade	173	19,0
- серозная карцинома без указания степени злокачественности	110	12,1
- эндометриоидная карцинома	21	2,3
- светлоклеточная карцинома	5	0,5
- муцинозная карцинома	5	0,5
- злокачественная опухоль Бреннера	2	0,2

Продолжение таблицы 1

Характеристики	Количество пациенток, всего (n = 910)	
	Число пациенток	Доля пациенток, %
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	85,5
- 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
Наличие гинекологических заболеваний в анамнезе:		
- 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
- стимуляция овуляции / вспомогательные репродуктивные технологии	4	0,4
- всего больных с патологией	186	20,4
- нет патологии	724	79,6
Стадии по классификации TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2014 г.)	910	100,0
- IA	13	14,3
- IB	20	2,2
- IC1	8	0,9
- IC2	4	0,4
- IC3	141	15,5
- IIА	33	3,6
- IIВ	43	4,7
- IIIА1	3	0,3
- IIIА1(i)	8	0,9
- IIIА1(ii)	35	3,9

Продолжение таблицы 1

Характеристики	Количество пациенток, всего (n = 910)	
	Число пациенток	Доля пациенток, %
- IIIA2	3	0,3
- IIIB	15	1,7
- IIIC	343	37,7
- IVA	47	5,2
- IVB	77	8,5
Хирургическое лечение	910	100,0
в специализированных онкогинекологических стационарах	788	86,6
в гинекологических стационарах	122	13,4
Хирургическое стадирование проведено	69	7,6
Сроки циторедукции	574	100,0
первичная циторедукция	414	72,1
интервальная циторедукция	160	27,9
Противоопухолевая лекарственная терапия проведена	910	100,0
не проведена	882	96,9
	28	3,1
Хирургические осложнения:	910	100,0
всего отмечены	194	21,3
осложнения I-II класса	133	14,6
осложнения III-IV класса	61	6,7
летальные осложнения	3	0,3
Рецидив заболевания:	910	100,0
всего отмечены	446	49,0
умерли	313	34,4
не получали лечения	90	9,9
Вид рецидива заболевания:	356	100,0
платинорефрактерный	21	5,9
платинорезистентный	87	24,4
платиночувствительный	248	69,7
Группы пациентов в зависимости от рецидива после завершения платиносодержащей химиотерапии:	356	100,0
1 группа (платинорезистентный, <6 мес.)	73	20,5
2 группа (платиночувствительный рецидив, ≥6 мес.)	283	79,5
Всего обследовано на мутации BRCA1/2 больных серозной карциномой яичников high-grade I-IV стадий:	361	100,0
- методом секвенирования	326	90,4
- методом ПЦР	35	9,6
Мутации в генах BRCA1/2 больных:		
- патогенные или вероятно патогенные мутации в генах BRCA1/2	98	27,1
- мутации в гене BRCA1	86	23,8
- мутации в гене BRCA2	12	3,3
- не выявлено мутаций	263	72,9

Продолжение таблицы 1

Характеристики	Количество пациенток, всего (n = 910)	
	Число пациенток	Доля пациенток, %
Экспрессия PD-L1:	120	100,0
CPS<1	106	88,3
CPS≥1	14	11,7

Анализ выживаемости в зависимости от ряда клинико-морфологических факторов: возраста, стадии заболевания, гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2, показал, что медиана ПЖ 910 больных раком яичников I-IV стадий составила $87,0 \pm 6,6$ мес., 5-летняя ОВ – $61,8 \pm 2,0$ %, медиана ВБП – $31,0 \pm 2,8$ мес., 5-летняя ВБП – $41,5 \pm 2,0$ %.

Отмечалось закономерное снижение ОВ и ВБП больных раком яичников по мере увеличения возраста. Различия медиан выживаемости в группах больных в возрасте 31-40 и 41-50, 51-60 и 61-70, 71-80 и 80 лет и старше незначимы, поэтому эти парные группы были объединены между собой для более точного анализа выживаемости (Рисунок 1 и 2).

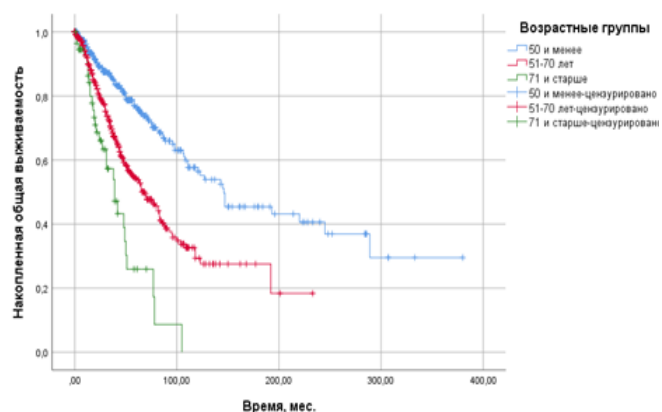


Рисунок 1 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий в сформированных возрастных группах

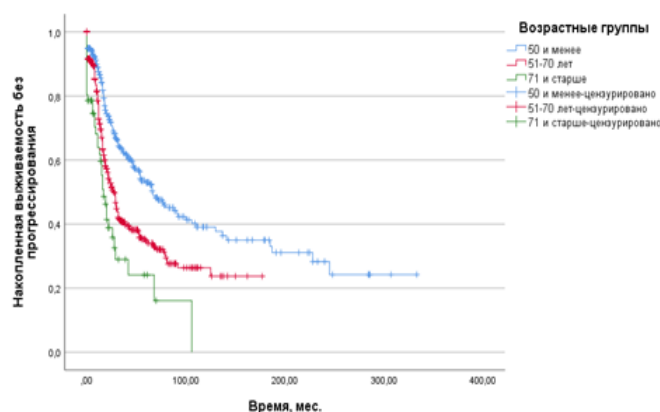


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий в сформированных возрастных группах

Наблюдается достоверное снижение ОВ и ВБП по мере увеличения стадии. При I стадии заболевания медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ составила $81,8 \pm 3,1$ %, 5-летняя ВБП – $65,6 \pm 3,8$ % и ее медиана – $114,0 \pm 34,6$ мес. Те же

показатели при II стадии заболевания составили $220,0 \pm 60,8$ мес., $73,8 \pm 6,3$ %, $49,5 \pm 7,0$ % и $68,0 \pm 43,5$ мес., при III стадии – $65,0 \pm 6,2$ мес., $52,4 \pm 3,1$ %, $30,4 \pm 2,7$ % и $22,0 \pm 1,9$ мес., при IV стадии – $43,0 \pm 9,2$ мес., $41,1 \pm 5,5$ %, $19,6 \pm 4,5$ % и $18,0 \pm 2,0$ мес. соответственно (Рисунок 3 и 4).

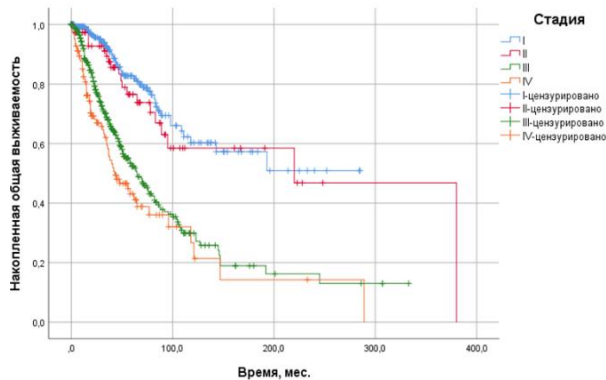


Рисунок 3 – Общая выживаемость больных раком яичников I-IV стадий по классификации FIGO (2014 г.)

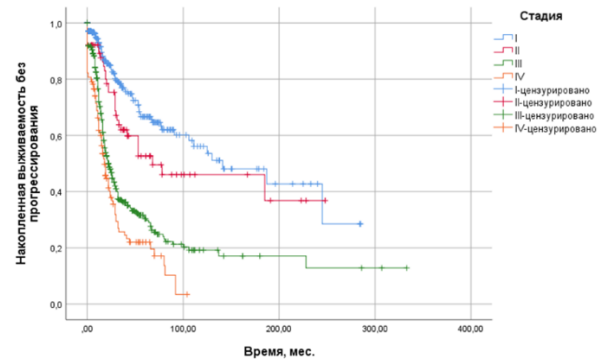


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников I-IV стадий по классификации FIGO (2014 г.)

Не отмечено статистически значимых различий в ОВ и ВБП больных раком яичников IC1, IC2, IC3, ПА, ПВ стадиями, что, вероятно, обусловлено малым распространением опухолевого процесса (вовлечением капсулы или ограничением пределами малого таза). У больных раком яичников IIIA, IIIA2, IIIB стадий при переходе опухоли на средний и верхний этажи брюшной полости достоверные различия отсутствуют, но при этом, у данной группы больных они достоверно ниже, чем у больных раком яичников I-II стадий ($p < 0,0001$; ОР = 3,1; 95% ДИ: 2,3-4,3) и выше, чем при IIIC-IVB стадиях ($p < 0,0001$; ОР = 4,3; 95% ДИ: 2,9-6,3). У пациенток с поздними (IIIC-IVB) стадиями рака яичников ОВ и ВБП были закономерно ниже.

У больных с серозной карциномой без указания степени злокачественности (12,1 %) отмечена максимальная ОВ (5-летняя ОВ – $74,7 \pm 4,4$ %, медиана ПЖ – $220,0 \pm 57,6$ мес.) по сравнению с больными, у которых выявлены другие гистологические типы опухоли. ОВ и ВБП больных серозной карциномой яичников high-grade оказалась статистически значимо ниже таковой у больных серозной карциномой яичников low-grade: ОР (95 % ДИ) составили 0,6 (0,4-0,9) для

расчета ОВ и 0,4 (0,3-0,6) для расчета ВБП (Рисунок 5). ВБП больных раком яичников I-IV стадий была максимальной у пациенток со злокачественной опухолью Бреннера (100,0 %), однако, это связано с редкостью этого злокачественной опухоли. У пациенток с эндометриоидной карциномой яичников ВБП составила $68,9 \pm 14,0$ % и оказалась ниже у пациенток с другими гистологическими типами рака яичников (Рисунок 6).

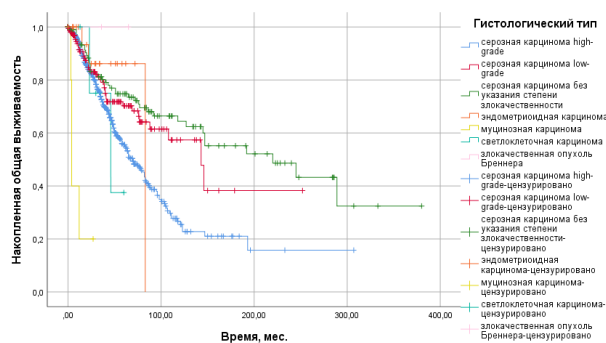


Рисунок 5 – Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

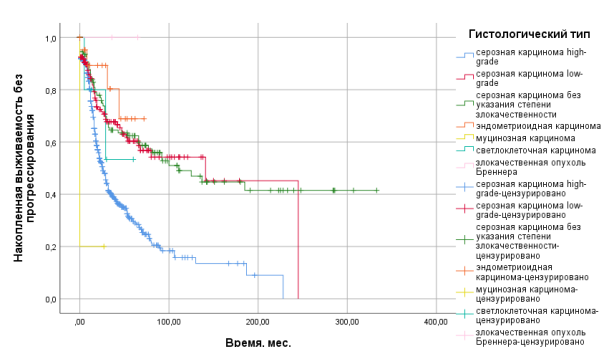


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников в зависимости от гистологического типа опухоли

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

При раке яичников представляется важным определение факторов, влияющих на прогноз в пределах отдельных стадий заболевания. Все больные были разделены на три группы – больные с ранними (IA-IIA), промежуточными (IIB-IIIB) и поздними (распространенными) (IIIC-IVB) стадиями заболевания. Далее анализ проводился в пределах каждой из этих групп. Все три группы достоверно отличались друг от друга по ОВ и ВБП.

В ходе дальнейшего исследования проанализированы ОВ и ВБП в группе больных раком яичников ранних, промежуточных и поздних стадий в зависимости от ряда клинко-морфологических факторов: стадии заболевания, гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2, профиля клиники, где

оперирована больная, выполнения хирургического стадирования при ранних стадиях, сроках и оптимальности циторедукции при поздних стадиях, вариантах противоопухолевой лекарственной терапии.

У больных раком яичников IA-IIA стадий медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ составила $82,1 \pm 2,9 \%$, медиана ВБП – $185,0 \pm 31,7$ мес., 5-летняя ВБП – $65,6 \pm 3,5 \%$. Наиболее благоприятной патоморфологической формой при раке яичников IA-IIA стадий была серозная карцинома low-grade. В данной группе больных ОВ выше (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $84,1 \pm 6,5 \%$), по сравнению с больными серозной карциномой high-grade (медиана ПЖ – $109,0 \pm 13,9$ мес., 5-летняя ОВ – $75,0 \pm 4,7 \%$) ($p = 0,010$; OR = 0,4; 95% ДИ: 0,2-0,9). У больных с отсутствием данных о степени злокачественности серозной карциномы 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) (Рисунок 7). ВБП была достоверно выше у больных серозной карциномой low-grade (медиана ВБП – $245,0 \pm 0,0$ мес., 5-летняя ВБП – $74,5 \pm 7,1 \%$), по сравнению с больными серозной карциномой high-grade (медиана ВБП – $67,0 \pm 14,8$ 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 5-летняя ВБП – $85,7 \pm 6,2 \%$ (Рисунок 8).

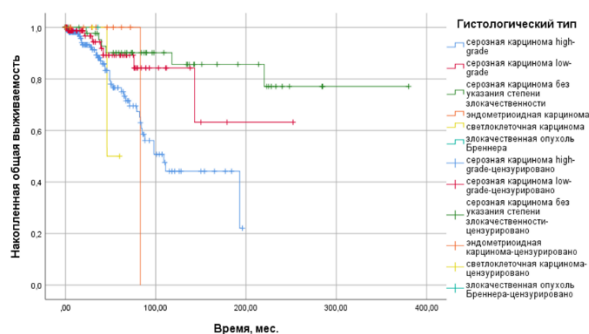


Рисунок 7 – Общая выживаемость больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

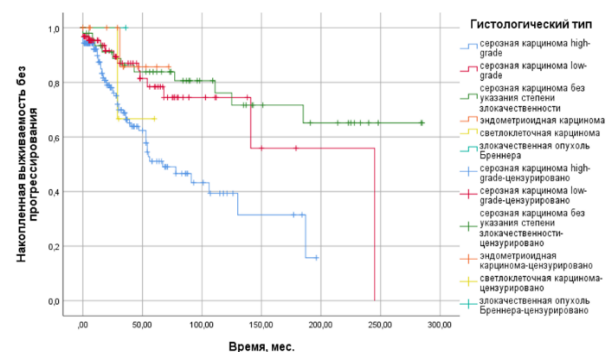


Рисунок 8 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA-IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

Наличие мутаций в генах BRCA1/2 не оказывало достоверного влияния на ОВ и ВБП больных раком яичников ранних стадий, однако отмечена тенденция к

повышению ОВ и ВБП у пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 по сравнению с пациентками, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено.

Общая выживаемость была достоверно выше у больных, которым проведено хирургическое лечение в специализированных онкогинекологических стационарах (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $83,2 \pm 3,4 \%$), по сравнению с больными, проходившими хирургическое лечение в гинекологических стационарах (медиана ПЖ – $109 \pm 23,8$ мес., 5-летняя ОВ – $70,8 \pm 7,2 \%$) ($p = 0,040$; ОР = 2,4; 95% ДИ: 1,3-4,2). Не выявлено достоверных различий в ОВ и ВБП у больных, которым первичное хирургическое лечение проведено в гинекологическом стационаре в нерадикальном объеме или с отсутствием адекватного хирургического стадирования, а затем проведено повторное хирургическое вмешательство в специализированном отделении. Отмечена тенденция лучшей ВБП в группе больных, которым проведено повторное хирургическое вмешательство с целью полного хирургического стадирования в специализированном отделении ($p > 0,05$; ОР = 1,7; 95% ДИ: 0,8-4,1).

Продемонстрировано влияние хирургического стадирования на ОВ и ВБП у пациенток с начальным раком яичников. Максимальная ОВ была у больных, которым проведены все процедуры хирургического стадирования (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $94,3 \pm 3,2 \%$). ОВ была ниже у больных, которым не проводилось хирургическое стадирование или проводилось в неполном объеме (медиана ПЖ – $128,0 \pm 0,0$ мес., 5-летняя ОВ – $77,6 \pm 3,9 \%$) ($p = 0,008$; ОР = 2,5; 95% ДИ: 1,2-5,2). Аналогично медиана ВБП и 5-летняя ВБП была выше в группе больных, которым проводилось хирургическое стадирование ($245,0 \pm 51,6$ мес. и $80,1 \pm 5,4 \%$) в сравнении с больными, которым хирургическое стадирование не выполнялось (медиана ВБП – $106,0 \pm 24,5$ мес., 5-летняя ВБП – $59,5 \pm 4,5 \%$) ($p = 0,010$; ОР = 2,2; 95% ДИ: 1,2-4,0).

Для определения эффективности химиотерапии больных разделили на три группы: 1 группа – больные, которым проведена химиотерапия препаратами платины+таксаны; 2 группа – больные, получавшие химиотерапию по схеме препараты платины+нетаксановые агенты; 3 группа – больные, которые не получали химиотерапию. У пациенток 1-й группы ОВ была выше (медиана ПЖ не достигнута, 5-

летняя ОВ – $89,2 \pm 3,6 \%$), чем у пациенток 2-й группы ($p = 0,001$; ОР = 0,3; 95% ДИ: 0,2-0,7). Выживаемость без прогрессирования была также достоверно выше у больных 1-й группы (медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $81,9 \pm 4,4 \%$), по сравнению с больными 2-й группы ($p = 0,001$; ОР = 0,4; 95% ДИ: 0,3-0,7). У больных, которым не проводилась химиотерапия (пациентки серозной карциномой low-grade IA и IB стадий ($n = 28$) с полным объемом хирургического стадирования), при анализе ОВ и ВБП отсутствовали значимые различия по сравнению с больными 1 и 2-й групп, что подтверждает безопасность отказа от химиотерапии при раке яичников ранних стадий при условии правильного отбора больных.

Результаты лечения серозного рака яичников low-grade IA и IC1 стадий продемонстрировали, что пациентки, получившие хирургическое лечение в радикальном объеме и пациентки, которым выполнено органосохраняющее лечение, имеют одинаковую ОВ и ВБП ($98,7 \pm 5,3 \%$ и $96,1 \pm 6,3 \%$; $97,3 \pm 3,2 \%$ и $93,7 \pm 4,6 \%$ соответственно ($p = 0,427$ для ОВ, $p = 0,532$ для ВБП)).

По данным многофакторного анализа на прогноз жизни и прогрессирования при раке яичников IA-IIA стадий статически значимо благоприятно влияли такие факторы, как: гистологический тип опухоли и место проведения первичного хирургического лечения. У больных серозной карциномой low-grade риск смерти и прогрессирования снижался на 60,0 % (95% ДИ: 0,2-0,9 для риска смерти; 95% ДИ: 0,2-0,8 для риска прогрессирования) 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: 0,1-0,5), риск прогрессирования – на 70,0 % (95% ДИ: 0,1-0,6) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. У больных, которым первичное хирургическое лечение проведено в гинекологическом стационаре риск смерти увеличивался в 2,1 раза (95% ДИ: 1,7-3,7), риск прогрессирования – в 1,7 раза (95% ДИ: 1,0-2,7) по сравнению с больными, которые первичное лечение получали в специализированном онкогинекологическом стационаре.

При раке яичников IIB-IIIB стадий медиана ПЖ и 5-летняя ОВ составили $245,0 \pm 87,6$ мес. и $79,8 \pm 4,7 \%$, медиана ВБП и 5-летняя ВБП – $67,0 \pm 8,8$ мес. и

$55,4 \pm 5,7$ %. У больных серозной карциномой яичников high-grade IIВ-IIIВ стадий медиана ПЖ и 5-летняя ОВ составили $95,0 \pm 4,9$ мес. и $72,2 \pm 6,7$ % и были достоверно ниже, чем у больных серозной карциномой 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) (Рисунок 9). При серозной карциноме яичников low-grade ВБП (медиана не достигнута, 5-летняя ВБП – $71,1 \pm 13,5$ %) была достоверно 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, чем у больных серозной карциномой яичников high-grade ($p < 0,010$; OR = 0,3; 95% ДИ: 0,1-0,8) (Рисунок 10).

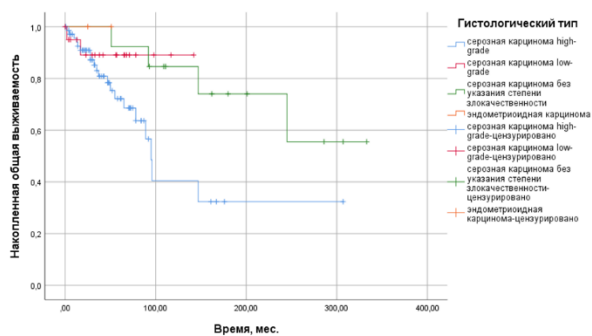


Рисунок 9 – Общая выживаемость больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

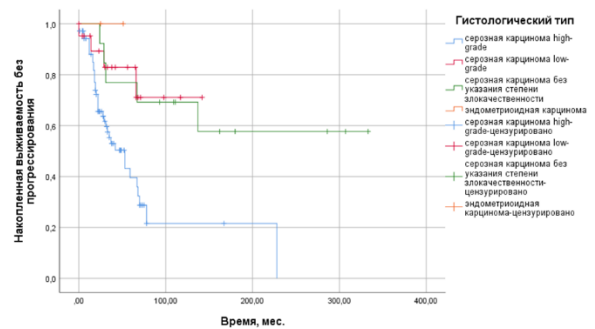


Рисунок 10 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

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

У больных раком яичников, которым первичное хирургическое лечение проводилось в гинекологическом стационаре, 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 специализированном стационаре ($p < 0,010$; OR = 3,4; 95% ДИ: 1,2-9,4). Наблюдалась тенденция к увеличению медианы ВБП и 5-летней ВБП у больных, которым первичное хирургическое вмешательство выполнено в специализированном стационаре.

Преимущества в ОВ и ВБП наблюдались у больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий при выполнении первичной циторедукции: медиана ПЖ и 5-летняя ОВ выше на 156,0 мес. и 14,9 % соответственно, чем у пациенток, которым хирургическое вмешательство выполнено после неoadъювантной химиотерапии ($p = 0,038$). Аналогично медиана ВБП и 5-летняя ВБП в группе больных с первичной циторедукцией была выше на 17,0 мес. и 14,5 % соответственно по сравнению с больными, которым хирургическое вмешательство выполнено после неoadъювантной химиотерапии ($p = 0,050$; OR = 2,0; 95% ДИ: 1,0-4,3).

Благоприятное влияние оказывал полный и оптимальный объем циторедукции. У больных, которым первичное хирургическое лечение выполнено в полном и оптимальном объеме, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ составила $87,5 \pm 11,7 \%$, по сравнению с больными, которым первичное хирургическое лечение проведено в полном и оптимальном объеме после неoadъювантной химиотерапии (медиана ПЖ – $84,0 \pm 14,7$ мес., 5-летняя ОВ – $60,0 \pm 17,9 \%$ ($p = 0,05$; OR = 3,3; 95% ДИ: 1,1-33,0)). Не выявлено различий в ВБП у больных, которым хирургическое лечение после неoadъювантной химиотерапии проведено в полном и оптимальном объеме по сравнению с больными, перенесшими неоптимальные циторедукции. В отличие от этого ОВ больных, которым интервальная циторедукция была выполнена в полном и оптимальном объеме, была достоверно выше, чем у больных, которым выполнена неоптимальная интервальная циторедукция.

Влияние хирургического стадирования на ОВ и ВБП оценивалось только при IIВ стадии. Стадирование в полном объеме было выполнено у 13 из 43 больных (30,2 %). Отмечено достоверное увеличение ОВ больных, которым выполнено хирургическое стадирование (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – 100,0 %) по сравнению с больными, которым хирургическое стадирование не выполнялось (медиана ПЖ – $89,0 \pm 16,48$ мес., 5-летняя ОВ – $66,7 \pm 10,4 \%$; $p = 0,008$; OR = 1,7; 95% ДИ: 1,2-14,2). Наблюдалась тенденция к увеличению ВБП у больных раком яичников IIВ стадии, которым проведено хирургическое стадирование.

Необходимость хирургического стадирования при раке яичников II стадии является предметом дискуссий. По нашим данным, хирургическое стадирование

достоверно увеличивает ОВ и ВБП у больных раком яичников II стадии. Так, при проведении хирургического стадирования медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ составила $93,8 \pm 6,1$ %; медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $83,9 \pm 8,5$ %, в отсутствии стадирования медиана ПЖ – $95,0 \pm 4,5$ мес., 5-летняя ОВ – $73,6 \pm 7,2$ %; медиана ВБП – $53,0 \pm 10,9$ мес., 5-летняя ВБП – $41,2 \pm 8,2$ % ($p = 0,002$; ОР = 0,2; 95% ДИ: 0,1-0,6 для ОВ и $p < 0,001$; ОР = 0,1; 95% ДИ: 0,1-0,5 для ВБП).

Достоверно выше ОВ была в группе больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий, которые получали химиотерапию комбинацией препаратов платины и таксанов (1-я группа) (медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $94,7 \pm 5,1$ %), по сравнению с больными, которые получали комбинацию препаратов платины и нетаксановых агентов (2-я группа) (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). Также статистически значимо различалась ВБП: у больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы медиана ВБП была выше на 186,0 мес., 5-летняя ВБП – на 46,0 % ($p < 0,010$; ОР = 0,2; 95% ДИ: 0,1-0,6).

По данным многофакторного анализа на прогноз жизни больных раком яичников IIВ-IIIВ стадий значимо влияли такие факторы, как: место проведения первичного хирургического вмешательства и вариант химиотерапии. У больных, получивших первичное хирургическое лечение в гинекологическом стационаре, риск смерти увеличивался в 2,9 раза (95% ДИ: 1,0-8,4), по сравнению с больными, которым лечение проведено в специализированном стационаре. У больных, у которых применялась комбинация препаратов платины и таксанов, риск смерти снижался на 80,0 % (95% ДИ: 0,1-0,8) по сравнению с больными, которым назначалась комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов.

На прогноз прогрессирования значимо влияли такие факторы, как: гистологический тип опухоли и вариант химиотерапии. У больных серозной карциномой low-grade и серозной карциномой без указания степени злокачественности риск прогрессирования снижался на 70,0 % (95% ДИ: 0,1-0,8) и 50,0 % (95% ДИ: 0,2-0,9) соответственно, по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. При применении комбинации препаратов платины и

таксанов риск прогрессирования снижался на 70,0 % (95% ДИ: 0,1-0,6), по сравнению с комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов.

При анализе влияния гистологического типа опухоли на ОВ при раке яичников IIIС-IVВ стадий отмечена практически одинаковая медиана ПЖ и 5-летняя ОВ у больных серозной карциномой яичников high-grade и low-grade ($p > 0,050$). В группе больных серозной карциномой IIIС-IVВ стадий без указания степени злокачественности наблюдались самые высокие медиана ПЖ и 5-летняя ОВ ($72,0 \pm 20,7$ мес., $51,3 \pm 7,8$ %) (достоверные различие при сравнении с муцинозной карциномой, $p = 0,001$; OR = 0,8; 95% ДИ: 0,5-1,2) (Рисунок 11).

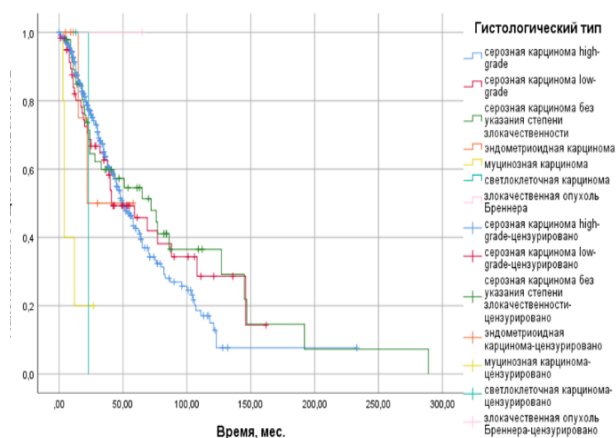


Рисунок 11 – Общая выживаемость больных раком яичников IIIС-IVВ стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

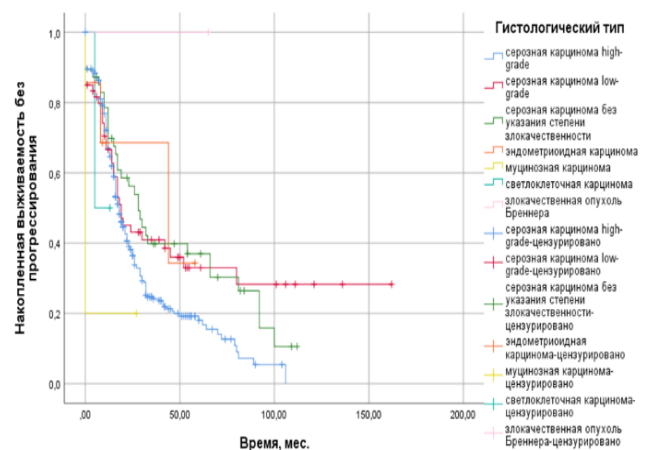


Рисунок 12 – Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IIIС-IVВ стадий в зависимости от гистологического типа опухоли

При серозной карциноме яичников high-grade IIIС-IVВ стадий медиана ВБП – $18,0 \pm 1,0$ мес. и 5-летняя ВБП – $16,8 \pm 2,8\%$ была статистически значимо ниже, чем при серозной карциноме low-grade (медиана ВБП – $19,0 \pm 3,9$ 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 – $28,0 \pm 4,5$ мес. 5-летняя ВБП – $37,0 \pm 7,4$ %; $p = 0,009$; OR = 0,7; 95% ДИ: 0,5-0,9) (Рисунок 12).

Больные раком яичников IIIС-IVВ стадий с мутациями в гене BRCA1 имеют более благоприятный прогноз (медиана ПЖ – $70,0 \pm 10,6$ мес., 5-летняя ОВ – 64,6

$\pm 8,6 \%$) по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено (медиана ПЖ – $45,0 \pm 5,2$ мес., 5-летняя ОВ – $35,7 \pm 5,6 \%$) ($p = 0,003$; ОР = 1,7; 95% ДИ: 1,2-3,2). У больных с мутациями в гене BRCA2 наблюдалась тенденция к повышению ОВ по сравнению с больными, у которых мутаций не выявлено.

Выполнение первичной циторедукции при раке яичников IIIС-IVВ стадий значительно повышает ОВ (медиана ПЖ – $70,0 \pm 8,0$ мес., 5-летняя ОВ – $54,5 \pm 3,6 \%$) по сравнению с выполнением интервальной циторедукции (медиана ПЖ – $39,0 \pm 4,0$ мес., 5-летняя ОВ – $29,6 \pm 4,4 \%$) ($p < 0,001$; ОР = 0,8; 95% ДИ: 1,4-2,3). Аналогичные высоко значимые различия отмечены для ВБП: при выполнении первичной циторедукции медиана ВБП $22,0 \pm 2,1$ мес., 5-летняя ВБП – $28,2 \pm 3,2 \%$), при выполнении интервальной циторедукции $15,0 \pm 0,7$ мес. и $13,8 \pm 3,1 \%$ соответственно ($p < 0,001$; ОР = 1,6; 95% ДИ: 1,3-2,0).

Серозный рак яичников low-grade имеет более благоприятный прогноз при низкой чувствительности к химиотерапии, что отличает его от серозного рака яичников high-grade. Отмечено, что при выполнении интервальной циторедукции у больных серозной карциномой low-grade IIIС-IVВ стадий ОВ и ВБП достоверно ниже, чем при выполнении первичной циторедукции: при первичной циторедукции медиана ПЖ – $69,0 \pm 30,2$ мес., 5-летняя ОВ – $47,8 \pm 9,0 \%$, при выполнении интервальной циторедукции – $40,0 \pm 1,1$ мес. и $27,5 \pm 13,5 \%$ соответственно ($p = 0,008$; ОР = 1,5; 95% ДИ: 1,1-3,3); при первичной циторедукции медиана ВБП – $20,0 \pm 1,4$ мес., 5-летняя ВБП – $40,5 \pm 8,0 \%$, при интервальной циторедукции – $15,0 \pm 1,0$ мес. и $9,4 \pm 8,9 \%$ соответственно ($p = 0,04$; ОР = 1,5; 95% ДИ: 1,1-3,3).

ОВ больных раком яичников IIIС-IVВ стадий, которым на первом этапе выполнена циторедуктивная операция в полном и оптимальном объеме, выше по сравнению с больными, которым первичная циторедукция выполнена в неоптимальном объеме: медиана ПЖ выше на 38,0 мес., 5-летняя ОВ на 30,0 % ($p < 0,001$; ОР = 2,5; 95% ДИ: 1,7-3,8). Повышение ОВ при выполнении полных и оптимальных циторедукций по сравнению с неоптимальными отмечено и в группе интервальных вмешательств: медиана ПЖ выше на 21,0 мес., 5-летняя ОВ на 17,0 % ($p < 0,001$; ОР = 3,3; 95% ДИ: 2,2-5,0). Пациентки, которым первичная

циторедукция выполнена в полном и оптимальном объеме, прогрессировали после первой линии химиотерапии достоверно позже. В группе полных и оптимальных первичных циторедукций медиана ВБП составила $24,0 \pm 2,0$ мес., 5-летняя ВБП – $43,2 \pm 5,9$ %), в группе неоптимальных первичных циторедукций – $16,0 \pm 1,3$ мес. и $12,3 \pm 3,3$ % соответственно ($p < 0,001$; OR = 2,7; 95% ДИ: 2,0-3,7). В группе интервальных циторедукций статистически значимых различий ВБП в зависимости от оптимальности операции не отмечено, наблюдалась лишь тенденция к улучшению ВБП при выполнении интервальной циторедукции в полном и оптимальном объеме.

При анализе вариантов химиотерапии не получено достоверного влияния варианта химиотерапии на ОВ больных раком яичников IIIС-IVВ стадий. Максимальная ВБП отмечена в группе больных, которым назначалась комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов, медиана ВБП составила $28,0 \pm 3,7$ мес., 5-летняя ВБП – $31,5 \pm 6,4$ %, по сравнению с больными, которым назначалась химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов – $17,0 \pm 1,0$ мес., 5-летняя ВБП – $21,1 \pm 2,6$ % соответственно ($p = 0,030$; OR = 0,7; 95% ДИ: 0,5-0,9). С 2018 г. в нашем учреждении используется индивидуальный расчет доз противоопухолевой лекарственной терапии на каждое введение. Соответственно, дозы карбоплатина у одной и той же больной менялись при каждом введении. Безусловно, определенный интерес представлял анализ выживаемости больных после внедрения индивидуализированной терапии. С этой целью всех больных, получавших химиотерапию препаратами платины и таксанами, разделили на три группы: 1-я группа – пациентки, получавшие химиотерапию комбинацией таксанов и цисплатина в течение всего периода наблюдения, 2-я группа – пациентки, получавшие таксаны и карбоплатин в период до 2018 г. и 3-я группа – пациентки, получавшие таксаны и карбоплатин в период с 2018 по 2021 гг. ОВ у пациенток 2-й группы была статистически значимо ниже (медиана ПЖ – $40,0 \pm 10,9$ мес., 5-летняя ОВ – $42,2 \pm 11,5$ %), чем у пациенток 1-й группы (медиана ПЖ составила $62,0 \pm 6,8$ мес., 5-летняя ОВ – $49,8 \pm 5,7$ % ($p = 0,010$; OR = 1,8; 95% ДИ: 1,1-2,9). Тенденция к улучшению ОВ отмечена у пациенток 3-й группы (медиана ПЖ

составила $49,0 \pm 7,0$ мес., 5-летняя ОВ – $38,3 \pm 6,2$ %), по сравнению с пациентками 2-й группы ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в ВБП в трех группах не получено.

После завершения первичного лечения большинство больных раком яичников IIIС-IVВ 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). При назначении бевацизумаба больным раком яичников группы высокого риска (все больные раком яичников IV стадии и пациенты IIIС стадии после неоптимальной первичной и интервальной циторедукции) наблюдалась тенденция к повышению ВБП у пациентов IIIС стадии после неоптимальной первичной и интервальной циторедукции и к повышению ОВ и ВБП при раке яичников IV стадии, однако различия не достигли статистически значимых показателей. У больных раком яичников IV стадии при назначении бевацизумаба медиана ПЖ составила $62,0 \pm 0,0$ мес., 5-летняя ОВ – $52,8 \pm 19,9$ %, в отсутствие бевацизумаба – $45,0 \pm 9,4$ мес. и $42,0 \pm 7,2$ % соответственно ($p > 0,05$; ОР = 1,5; 95% ДИ: 0,7-2,9). При раке яичников IIIС стадии после неоптимальной первичной и интервальной циторедукции при назначении бевацизумаба медиана ПЖ составила $38,0 \pm 8,6$ мес., 5-летняя ОВ – $40,2 \pm 13,2$ % ($p > 0,05$; ОР = 1,2; 95% ДИ 0,6-2,6), в отсутствие бевацизумаба – $47,0 \pm 4,6$ мес. и $34,0 \pm 5,2$ % соответственно ($p > 0,05$; ОР = 1,7; 95% ДИ: 0,9-3,4). При IV стадии при назначении бевацизумаба медиана ВБП составила $22,0 \pm 5,4$ мес., 5-летняя ОВ – 0,0 %, в отсутствие бевацизумаба – $18,0 \pm 1,8$ мес. и $14,8 \pm 5,4$ % соответственно ($p > 0,05$; ОР = 1,4; 95% ДИ: 0,7-3,0). При IIIС стадии после неоптимальной первичной и интервальной циторедукции при назначении бевацизумаба медиана ВБП составила $21,0 \pm 4,2$ мес., 5-летняя ВБП – $25,2 \pm 10,2$ % ($p > 0,05$; ОР = 1,1; 95% ДИ: 0,5-2,7), в отсутствие бевацизумаба – $16,0 \pm 1,1$ мес. и $10,7 \pm 4,0$ % соответственно ($p > 0,05$; ОР = 1,7; 95% ДИ: 0,9-3,4).

По данным многофакторного анализа на прогноз жизни больных раком яичников III-IVB стадий значимо влияли такие факторы, как: гистологический тип опухоли, наличие мутаций в генах BRCA1/2 и сроки циторедукции. У больных серозной карциномой без указания степени злокачественности риск смерти снижался на 40,0 % (95% ДИ: 0,4-1,0), у больных муцинозной карциномой риск смерти повышался в 8,0 раза (95% ДИ: 2,8-22,2) по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. Риск смерти снижался на 50,0 % (95% ДИ: 0,3-0,8) при наличии мутаций в гене BRCA1, по сравнению с больными, у которых мутаций в генах BRCA1/2 не было. При выполнении первичной циторедукции риск смерти снижался на 50,0 % (95% ДИ: 0,4-0,7) по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после неоадьювантной химиотерапии. На прогноз прогрессирования значимо влияли такие факторы, как: гистологический тип опухоли и сроки циторедукции. При муцинозной карциноме риск прогрессирования увеличивался в 3,0 раза (95% ДИ: 1,1-8,3) по сравнению с больными серозной карциномой яичников high-grade. У больных, которым выполнена первичная циторедукция, риск прогрессирования снижался на 30,0 % (95% ДИ: 0,5-0,8), по сравнению с больными, которым было выполнено интервальное хирургическое вмешательство.

Второй раздел диссертационной работы (главы 8-9) включает анализ осложнений хирургического и химиотерапевтического лечения у больных раком яичников; особенностей лечения рецидивов рака яичников, анализ выживаемости больных с первым рецидивом рака яичников в зависимости от клинических и молекулярно-генетических факторов.

Осложнения хирургического лечения оценивали у 910 больных раком яичников I-IV стадий по пятиступенчатой классификации осложнений Clavien-Dindo. Осложнения зарегистрированы у 194 больных (21,3 %), большинство осложнений были I-II степени (14,6 %). После первичных циторедукций осложнения наблюдались достоверно чаще (39,6%), чем после интервальных (29,8 %) ($p = 0,024$). Частота осложнений II класса, требующих лечения медикаментозными препаратами, была на 9,7% выше после первичных

циторедукций ($p = 0,05$). Однако частота осложнений III-V класса в обеих группах была одинаковой. После интервальных циторедукций по поводу распространенного рака яичников достоверно чаще встречались гематомы малого таза ($p = 0,043$). При этом интраоперационная гемотрасфузия чаще требовалась при выполнении первичной циторедукции ($p = 0,002$). Частым осложнением была серома послеоперационного шва: у 32 из 316 больных (10,1 %) после первичной циторедукции, у 19 из 151 больных (12,6 %) после интервальной циторедукции. С одинаковой частотой в обеих группах встречался инфаркт миокарда и послеоперационное кровотечение (по 0,7 %). Летальность в течение 30 дней была одинаковой и составила 0,7 % в группе первичных (2 больных) и интервальных (1 больная) циторедукций.

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 разной степени. Наиболее частыми осложнениями противоопухолевой лекарственной терапии были гематологическая, гастроинтестинальная и неврологическая токсичность I-II степени.

Из 910 больных раком яичников, включенных в исследование, прогрессирование возникло у 446 (49,0 %). Медиана возраста больных составила 55,5 года. У большинства больных (409 из 446 больных – 91,7 %) состояние по шкале ECOG на момент прогрессирования было оценено 0-1 балл. Чаще прогрессирование наблюдалось у больных раком яичников III-IV стадий и при серозной карциноме high grade.

Статистически значимые различия были выявлены при анализе ОВ и ВБП в зависимости от сроков возникновения первого рецидива рака яичников. ОВ и ВБП были максимальными в группе больных с платиночувствительным рецидивом (медиана ПЖ – $70,0 \pm 4,8$ мес., 5-летняя ОВ – $55,8 \pm 3,2$ %, $p < 0,001$; медиана ВБП – $26,0 \pm 1,2$ мес., 5-летняя ВБП – $15,2 \pm 2,1$ %, $p < 0,001$ (Рисунок 13 и 14).

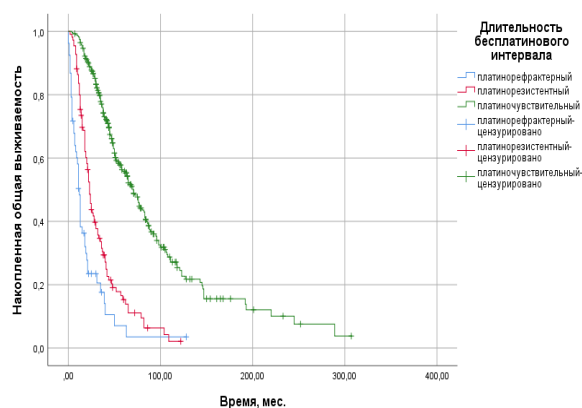


Рисунок 13 – Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников в зависимости от вида рецидива

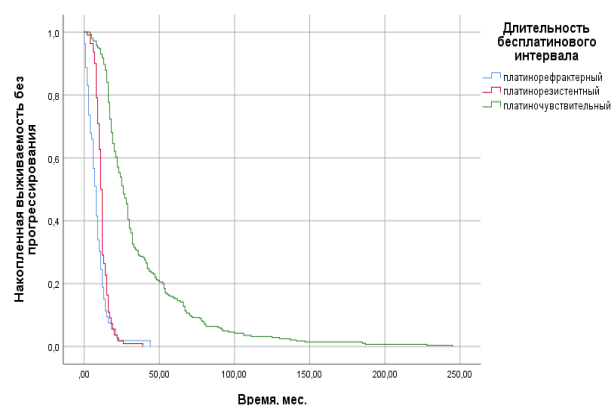


Рисунок 14 – Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников в зависимости от вида рецидива

Для анализа результатов лечения рецидивов рака яичников были сформированы 3 группы в зависимости от длительности бесплатинового интервала: <6 мес., 6-12 мес. и ≥ 12 мес. При увеличении длительности бесплатинового интервала наблюдалось достоверное увеличение ОВ и ВБП ($p < 0,001$ для ОВ и ВБП). При анализе ОВ и ВБП у больных с рецидивами рака яичников в зависимости от стадии отмечено, что ОВ и ВБП достоверно хуже у больных с исходной распространенной болезнью ($p = 0,044$, ОР = 1,9; 95% ДИ: 1,3-2,8) для ОВ и ($p = 0,011$, ОР = 1,9; 95% ДИ: 1,4-2,6) для ВБП.

У больных с первичной циторедукцией независимо от их оптимальности частота последующих платиночувствительных рецидивов выше на 12,9 % по сравнению с больными, которым выполнена интервальная циторедукция в любом объеме ($p < 0,001$).

Из 446 больных с прогрессированием рака яичников 90 больных (20,2 %) не получили лечение по причине отказа от него или ухудшения состояния. В дальнейшие одно- и многофакторный анализы включены 356 больных, которые получили лечение по поводу прогрессирования.

Подробно проанализированы ОВ и ВБП больных с первым рецидивом рака яичников. 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 на 42,3 % по

сравнению с пациентками с платинорезистентным рецидивом ($p < 0,001$). Также достоверно различались медиана ПЖ и 5-летняя ОВ: они были выше у пациенток с платиночувствительным рецидивом на 43,0 мес. и 17,0 % соответственно ($p < 0,001$). Чем больше бесплатиновый интервал, тем выше была ВБП ($p < 0,001$). У больных с исходно распространенной стадией болезни отмечалось достоверное снижение ОВ по сравнению с прогрессированием рака яичников I стадии ($p = 0,025$). Гистологический тип опухоли при прогрессировании рака яичников не оказывал статистически значимого влияния на ОВ, но влиял на ВБП. Так, ВПБ при рецидивах серозной карциномы high-grade была достоверно ниже (медиана ВБП – $18,0 \pm 0,8$ мес., 5-летняя ВБП – $7,7 \pm 1,6$ %) по сравнению с рецидивами серозной карциномы без указания степени злокачественности опухоли (медиана ВБП – $28,0 \pm 2,7$ мес., 5-летняя ВБП – $28,6 \pm 7,0$ %, $p = 0,001$).

Отмечено статистически значимое влияние мутаций в генах BRCA1/2 на ОВ и ВБП больных с прогрессированием рака яичников. При наличии мутаций медиана ПЖ – $89,0 \pm 19,2$ мес. и 5-летняя ОВ – $73,7 \pm 6,7$ % были достоверно выше, чем у больных без мутаций (медиана ПЖ – $49,0 \pm 5,1$ мес., 5-летняя ОВ – $42,9 \pm 4,9$ %; $p < 0,001$; OR = 0,4; 95% ДИ: 0,3-0,7). Медиана ВБП при наличии мутаций составила $22,0 \pm 2,4$ мес., 5-летняя ВБП – $11,3 \pm 4,0$ %, что оказалось достоверно выше, чем у больных без 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).

Достоверные преимущества в выживаемости отмечены у больных, которым выполнена повторная циторедукция с последующей химиотерапией (медиана ПЖ – $104,0 \pm 12,1$ мес., 5-летняя ОВ – $81,3 \pm 6,0$ %, 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 – $51,0 \pm 3,4$ мес., 5-летняя ОВ – $43,7 \pm 3,2$ %, медиана ВБП – $18,0 \pm 0,8$ мес., 5-летняя ВБП – $8,7 \pm 1,6$ %) ($p < 0,001$; OR = 0,2; 95% ДИ: 0,1-0,2 для ОВ; $p < 0,001$; OR = 0,6; 95% ДИ: 0,5-0,8 для ВБП). Больные, которым не проводилось лечение рецидива, демонстрировали значимо худшие ОВ и ВБП ($p < 0,001$).

Количество рецидивных опухолей статистически значимо влияло на ОВ. У

больных с одной рецидивной опухолью медиана ПЖ оказалась на 31,0 мес., а 5-летняя ОВ – на 21,3 % выше, чем при более распространенном рецидиве ($p < 0,001$; OR = 1,7; 95% ДИ: 1,3-2,3). При этом локализация рецидивной опухоли не влияла на ОВ. ВБП была статистически значимо выше (на 3,0 мес.) у больных с одной рецидивной опухолью по сравнению с больными с более распространенными рецидивами ($p < 0,004$; OR = 1,4; 95% ДИ: 1,1-1,7). Различия в ВБП в зависимости от локализации рецидива были статистически незначимы.

Отмечены преимущества в ОВ у больных, у которых первичное лечение заболевания начиналось с первичной циторедукции: медиана ПЖ выше на 37,0 мес., 5-летняя ОВ на 29,5 % по сравнению с больными, у которых первичное лечение заболевания начиналось с неоадьювантной химиотерапии ($p < 0,001$; OR = 2,2; 95% ДИ: 1,6-2,9). Аналогичные результаты получены при анализе ВБП: медиана ВБП и 5-летняя ВБП были выше на 4,0 мес. и 6,1 % соответственно ($p < 0,001$; OR = 1,6; 95% ДИ: 1,3-2,0). Отмечено, что на ОВ и ВБП достоверно улучшало только выполнение первичной циторедукции в полном объеме ($p = 0,010$ для ОВ и $p < 0,001$ для ВБП).

Для оценки эффективности лечения рецидивов рака яичников анализировали ОВ, ОВ2 и ВБП2. У больных с рецидивом рака яичников отмечено достоверное снижение ВБП2 на 4,0 мес. при проведении только химиотерапии второй линии по сравнению с больными, которым была выполнена повторная циторедукция и последующая химиотерапия ($p < 0,001$). Полный объем повторной циторедукция с последующей химиотерапией улучшает ВБП2 на 11,2 мес. по сравнению с больными, которым проведена только химиотерапия ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в ОВ2 в анализируемых группах не получено. В группе больных, которым проведена повторная циторедукция и химиотерапия, ОВ была достоверно выше на 54,0 мес. по сравнению с больными, которые получали только химиотерапию ($p < 0,001$). Частота платиночувствительных рецидивов у больных с повторной циторедукцией и последующей химиотерапией была 82,6 %, что выше на 19,7 % по сравнению с пациентками, которым проводилась только химиотерапия 2-й линии ($p = 0,001$).

При бесплатиновом интервале < 6 мес. медиана ВБП2 достоверно выше была у больных, которые получали монотерапию неплатиновым агентом $\pm$ бевацизумаб ($16,0 \pm 3,2$ мес.), по сравнению с пациентками, которые получали химиотерапию комбинацией препаратов платины и нетаксановым агентом $\pm$ бевацизумаб ($8,0 \pm 1,4$ мес.; $p = 0,027$). Достоверных различий в ОВ2 у больных при бесплатиновом интервале < 6 мес. в зависимости от варианта химиотерапии 2-й линии не выявлено.

При бесплатиновом интервале ≥ 6 мес. ВБП2 была достоверно выше у больных, которым после повторной циторедукции, назначалась комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб ($26,0 \pm 11,5$ мес.), по сравнению с пациентками, которым после повторной циторедукции назначали комбинацию препаратов платины и таксанов ($p = 0,045$). Достоверных различий в ОВ2 не выявлено. При проведении только химиотерапии по поводу рецидива с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес. ВБП2 была на 4,0 мес. выше при применении комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб по сравнению с пациентками, которым назначалась химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб ($p = 0,040$). При применении только химиотерапии по поводу первого рецидива рака яичников с длительностью бесплатинового интервала ≥ 6 мес. ОВ2 была выше при применении комбинации препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб ($25,0 \pm 0,0$ мес., различия достоверны по сравнению со всеми применявшимися схемами химиотерапии).

Как у больных, оперированных по поводу рецидива, так и у неоперированных, максимально эффективной комбинацией при бесплатиновом интервале 6-12 мес. и 12-24 мес. была комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб. При бесплатиновом интервале более 24 мес. после повторной циторедукции преимущества были при назначении комбинации препаратов платины и таксанов $\pm$ бевацизумаб ($p = 0,006$). В группе пациенток, которые получали только химиотерапию 2-й линии, более эффективной в эти сроки оказалась комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов $\pm$ бевацизумаб ($p = 0,050$).

При анализе медианы ПЖ2 и 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. Отмечена тенденция к увеличению медианы ПЖ2 и медианы ВБП2 у больных серозной карциномой яичников low-grade.

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.

По данным многофакторного анализа на прогноз жизни не оказывал значимого влияния ни один фактор. На прогноз прогрессирования больных с первым рецидивом раком яичников благоприятно влияли такие факторы, как: мутации в генах BRCA1/2 и число рецидивных опухолей. При наличии мутаций в генах BRCA1/2 риск прогрессирования снижался на 30,0 % (95% ДИ: 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: 0,5-0,9) по сравнению с больными, у которых было несколько рецидивных опухолей.

Третий раздел диссертационной работы (глава 10) включает анализ влияния на исход заболевания экспрессии рецепторов PD-L1 в опухолевой ткани (положительная и отрицательная) и плотности экспрессии кластеров дифференцировки Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 (менее 60,0 % и более 60,0 %) в опухолевом микроокружении при серозной карциноме яичников.

ОВ и ВБП были статистически значимо выше при экспрессии рецепторов CD3, CD4, CD8 $\geq 60,0$ % ($p < 0,003$, $p < 0,004$, $p < 0,001$ для ОВ; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ для ВБП, соответственно). Положительная экспрессия PD-L1 (CPS ≥ 1)

выявлена у 11,7 % пациенток, при этом только при серозной карциноме high-grade.

По результатам однофакторного анализа неблагоприятное влияние на ОВ продемонстрировали такие факторы, как: III-IV стадии заболевания, серозная карцинома high-grade, первичная циторедукция в неоптимальном объеме или интервальная циторедукция в любом объеме, экспрессия рецепторов CD3, CD4, CD8 < 60,0 % на Т-лимфоцитах. При этом наличие мутаций в генах BRCA1/2 и экспрессия PD-L1 не влияли на ОВ при раке яичников в данном анализе.

Несколько иными оказались факторы, значимо влияющие на ВБП по данным однофакторного анализа. На ВБП больных серозным раком яичников неблагоприятно влияли III-IV стадии заболевания, отсутствие мутаций в генах BRCA1/2, первичная циторедукция в неоптимальном объеме, экспрессия CD3, CD4, CD8 < 60,0, положительная экспрессия PD-L1 (CPS $\geq$ 1). Гистологический тип опухоли не оказывал значимого влияния на ВБП.

При анализе сочетаний изучаемых факторов риск смерти больных серозным раком яичников был достоверно ниже при экспрессии CD3, CD4, CD8 $\geq$ 60,0 % и отрицательном статусе PD-L1 (CPS < 1), по сравнению с пациентками, у которых выявлена экспрессия CD3, CD4, CD8 $\geq$ 60,0 % и положительный статус PD-L1 (CPS $\geq$ 1). Риск смерти был достоверно ниже при сочетании положительного статуса PD-L1 (CPS $\geq$ 1) и CD14, CD16 $\geq$ 60,0 %. Статистически значимое снижение риска прогрессирования отмечено у пациенток с серозным раком яичников только при сочетании отрицательного статуса PD-L1 (CPS < 1) и CD3 CD4, CD8 $\geq$ 60,0 %.

По данным многофакторного анализа с включением результатов исследования опухоль-ассоциированных иммунных клеток CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 и экспрессии рецепторов PD-L1 на прогноз жизни при серозном раке яичников достоверно благоприятно влияли такие факторы, как: первичная циторедукция и экспрессия CD3, CD4, CD8 $\geq$ 60,0 % на Т-лимфоцитах в опухоли. Риск прогрессирования по данным многофакторного анализа был ниже при II-III стадиях заболевания, наличии мутаций в генах BRCA, первичной циторедукции, экспрессия CD3, CD4, CD8 $\geq$ 60,0 % на Т-лимфоцитах в опухолевом микроокружении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак яичников в целом характеризуется высоким риском рецидива и смерти. Серозная карцинома high-grade имеет менее благоприятный прогноз при начальных и промежуточных стадиях, чем серозная карцинома low-grade. Однако, диссеминированные формы серозного рака яичников high-grade имеют относительно более благоприятное течение по сравнению с серозной карциномой low-grade в виду своих патогенетических особенностей, более высокой чувствительности к химиотерапии и наличия дополнительных терапевтических возможностей при выявлении мутаций в генах BRCA.

Для больных раком яичников I-II стадий принципиально выполнение всех процедур хирургического стадирования, что достоверно улучшает отдаленные результаты лечения. Для больных распространенными стадиями важное значение имеет выполнение первичной циторедукции без остаточной опухоли. Проведенные крупные рандомизированные исследования EORTC, CHORUS, SCORPION не демонстрируют преимуществ первичных циторедукций перед интервальными, но постоянное совершенствование хирургических навыков, развитие анестезиологии и реаниматологии, привлечение хирургов смежных специальностей позволяет выполнить хирургический этап лечения более качественно и с меньшим риском осложнений.

Химиотерапия по поводу первого рецидива рака яичников I-IV стадий должна назначаться в зависимости от длительности безплатинового интервала. Поддерживающая терапия PARP-ингибиторами позволяет улучшить результаты лечения больных с платиночувствительными рецидивами, ответившими на химиотерапию платиносодержащими комбинациями. Чем позже возникает рецидив, тем шире показания к повторной циторедукции, которая позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения больных.

Изучение опухолевого микроокружения при серозном раке яичников позволяет судить о влиянии иммунной системы на прогноз заболевания. Чем ниже плотность иммунных клеток, чем выше способность опухоли к прогрессии.

Несмотря на большие успехи, достигнутые на сегодняшний день в изучении рака яичников, лечение этой злокачественной опухоли продолжает оставаться одной из наиболее сложных проблем практической онкогинекологии во всем мире.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать 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 IIIC-IVB 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 ($OR = 0,5$; 95% ДИ: 0,4-0,7 и $OR = 0,7$; 95% ДИ: 0,5-0,8 для ВБП по сравнению с интервальной циторедукцией) и при наличии мутаций в гене BRCA1 ($OR = 0,5$; 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 ($OR = 1,5$; 95% ДИ: 0,7-2,9 для IV стадии, $OR = 1,7$; 95% ДИ: 0,9-3,4 для IIIС стадии после неоптимальной первичной и интервальной циторедукции) и ВБП ($OR = 1,4$; 95% ДИ: 0,7-3,0 для IV стадии, $OR = 1,7$; 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 IIIС-IVВ (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 ($OR = 0,7$; 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 ($OR = 0,7$; 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. ОВ и ВБП достоверно выше при экспрессии CD3, CD4, CD8 более 60,0 % клеток микроокружения опухоли (для ОВ: $p = 0,001$ для CD3 и CD4, $p = 0,002$ для CD8; для ВБП: $p = 0,001$ для CD3 и CD4; $p < 0,001$ для CD8).

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) III-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Характеристика BRCA-ассоциированного рака яичников в Приморском крае / В.Н. Журман, Л.С. Матюшкина, Е.В. Елисеева, П.С. Табакаров // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 12 (180). – С. 75-83. (ВАК К3)

2. Особенности заболевания раком яичников в Приморском крае / В.Н. Журман, Е.В. Елисеева, М.В. Волков, П.С. Табакаров // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Естественные и технические науки. – 2019. – № 8. – С. 165-169. (ВАК К3)

3. Журман, В.Н. Клетки врожденного иммунитета в микроокружении эпителиального рака яичников. Обзор литературы / В.Н. Журман, Н.Г. Плехова, Е.В. Елисеева // Хирург. – 2021. – № 9-10. – С. 67-78. (ВАК К3)

4. Журман В.Н. Влияние молекулярно-генетических характеристик на прогноз впервые выявленного серозного рака яичников high-grade III-IV стадии в зависимости от вариантов лечения / В.Н. Журман // Поволжский онкологический вестник. – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 17-24. (ВАК)

5. Zhurman, V.N. Machine learning algorithm for survival prediction linked to

clinical outcome of serous ovarian cancer / V.N Zhurman, N.G. Plekhova, I.N. Chernenko // Software Engineering Perspectives in Systems. CSOC. Lecture Notes in Networks and Systems / eds. R. Silhavy. – Springer, Cham, 2022. – Vol. 501. – P. 632-643. (Scopus)

6. Журман, В.Н. Сравнительная оценка эффективности химиотерапии у пациентов серозной карциномой яичников HIGH-GRADE IIIС-IVВ стадии в зависимости от мутации в гене BRCA1/2 / В.Н. Журман, П.С. Табакаров, К.Ю. Клещ // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 26-30. (БАК K2)

7. Журман В.Н. Характеристика рецепторного фенотипа опухолей ассоциированных иммунных клеток эпителиально-мезенхимального микроокружения рака яичников / В.Н. Журман // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 99-103. (Scopus)

8. Журман В.Н. Клиническая значимость патологоанатомического типа опухоли при распространенных формах рака яичников / В.Н. Журман // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 2 – С. 241-243. (Scopus)

9. Журман В.Н. Применение алгоритма машинного обучения для прогнозирования выживаемости пациентов раком яичников / В.Н. Журман // Поволжский онкологический вестник. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 76-87. (БАК)

10. Журман В.Н. Экспрессия рецептора к белку программированной гибели клеток PD-1 и его лиганда PD-L1 при серозном раке яичников high-grade / В.Н. Журман, Н.Г. Плехова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2023. – № 3. – С. 95-108. (БАК K2)

11. Журман В.Н. Ингибиторы иммунных контрольных точек при раке яичников / В.Н. Журман // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 4. – С. 584-589. (Scopus)

12. Журман В.Н. Опыт применения ингибитора поли (АДФ-рибозо) полимеразы олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного рака яичников / В.Н. Журман, В.М. Нечушкина // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 35-42. (Scopus)

13. Журман В.Н. Прогнозирование заболеваемости раком яичников населения Сибири и Дальнего востока / В.Н. Журман // Поволжский онкологический вестник. – 2023. – Т. 14, № 5. – С. 26-36. (ВАК)

14. Журман В.Н. Анализ эффективности применения олапариба у пациенток с серозным раком яичников / В.Н. Журман, Е.В. Елисеева // Хирург. – 2023. – № 7-8. – С. 27-35. (ВАК К3)

15. Журман В.Н. Стратегии вакцинации и адоптивная иммунотерапия при раке яичников. Обзор литературы / В.Н. Журман // Хирург. – 2023. – № 5-6. – С. 58-64. (ВАК К3)

16. Журман В.Н. Оценка эффективности лечения пациенток с раком яичников IIВ–IIIВ стадий / В.Н. Журман // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 4. – С. 543-550. (Scopus)

17. Журман, В.Н. Анализ эффективности первичного лечения рака яичников IA–IIA стадий / В.Н. Журман, В.М. Нечушкина // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 17-25. (Scopus)

18. Разнообразие мутаций в генах BRCA1/2 у пациентов с серозным раком яичников high-grade I-IV стадий / В.Н. Журман, Е.В. Елисеева, Л.С. Матюшкина [и соавт.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 3 – С. 13-18. (ВАК К2)

19. Журман В.Н. Региональный опыт химиотерапевтического лечения первого рецидива рака яичников / В.Н. Журман // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 118-128. (Scopus)

20. Журман В.Н. Анализ выживаемости больных раком яичников I–IV стадии / В.Н. Журман // Современная Онкология. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 432-437. (Scopus)

21. Журман В.Н. Опыт лечения больных с рецидивом рака яичников / В.Н. Журман // Казанский медицинский журнал. – 2025. – Т. 106, № 2. – С. 308–315. (Scopus)

22. Журман В.Н. Прогностическая значимость первичных и интервальных циторедуктивных операций при раке яичников поздних стадий / В.Н. Журман,

В.М. Нечушкина, А.В. Масленникова // Современная онкология. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 150-156. (Scopus)

23. Журман В.Н. Прогностическое значение экспрессии PD-L1 опухоль-ассоциированными иммунными клетками при серозном раке яичников / В.Н. Журман, В.М. Нечушкина, Н.Г. Плехова // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 3. С. 349–357. DOI: 10.17816/KMJ636640 EDN: MBQMJF (Scopus)

24. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620349, «Носительство BRCA1/2 мутаций у пациентов с эпителиальным раком яичников в Приморском крае». Правообладатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ). Авторы: Журман В.Н., Плехова Н.Г., Елисеева Е.В., Матюшкина Л.С. Дата регистрации 01.03.2021 г.

РАК ЯИЧНИКОВ: ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Журман Варвара Николаевна
(РОССИЯ)

Диссертационная работа посвящена улучшению результатов лечения и повышению точности прогноза у больных раком яичников I-IV стадий. Проведен ретроспективный анализ на материале 910 больных раком яичников, получавших лечение и наблюдение в период с 2004 по 2021 гг., и проспективное исследование на опухолевом материале 120 больных серозным раком яичников (2020-2021 гг.).

В ходе исследования проанализированы общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от тактики лечения, наличия мутаций в генах BRCA1/2 и других клинико-морфологических факторов, а также влияние опухоль-ассоциированных иммунных клеток и экспрессии PD-L1 на прогноз. Установлено, что невыполнение полного объема хирургического стадирования при раке яичников I-II стадий в непрофильных учреждениях достоверно повышает риск смерти и прогрессирования. При III-IVB стадиях первичная циторедукция достоверно снижает риск смерти и прогрессирования по сравнению с интервальной, причем наличие мутаций в гене BRCA1 дополнительно улучшает прогноз. При рецидивах заболевания риск дальнейшего прогрессирования ниже при наличии одной рецидивной опухоли, выполнение полной повторной циторедукции значительно повышает частоту последующих платиночувствительных рецидивов. Высокая экспрессия CD3, CD4, CD8 в опухолевом микроокружении достоверно коррелирует с лучшей общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования. Таким образом, Разработанные в диссертации положения развивают теоретические основы и дополняют практические рекомендации по лечению рака яичников, подтверждая высокую значимость хирургического метода, включая стадирование и оптимальные сроки циторедукции.

OVARIAN CANCER: TREATMENT TACTICS AND PROGNOSIS

Zhurman Varvara Nikolaevna

(RUSSIA)

The thesis is devoted to improving treatment outcomes and improving the accuracy of prognosis in patients with stage I-IV ovarian cancer. A retrospective analysis was performed on the material of 910 ovarian cancer patients who received treatment and follow-up from 2004 to 2021, and a prospective study on the tumor material of 120 patients with serous ovarian cancer (2020-2021).

The study analyzed overall survival and progression-free survival depending on treatment tactics, the presence of mutations in the BRCA1/2 genes and other clinical and morphological factors, as well as the effect of tumor-associated immune cells and PD-L1 expression on prognosis. It has been established that failure to perform the full scope of surgical staging for ovarian cancer of stages I-II in non-core institutions significantly increases the risk of death and progression. In stages IIIC-IVB, primary cytoreduction significantly reduces the risk of death and progression compared with interval cytoreduction, and the presence of mutations in the BRCA1 gene additionally improves the prognosis. With relapses of the disease, the risk of further progression is lower in the presence of one recurrent tumor, and performing complete repeated cytoreduction significantly increases the frequency of subsequent platinum-sensitive relapses. High expression of CD3, CD4, and CD8 in the tumor microenvironment significantly correlates with better overall and progression-free survival. Thus, the provisions developed in the dissertation develop the theoretical foundations and complement the practical recommendations for the treatment of ovarian cancer, confirming the high importance of the surgical method, including staging and optimal timing of cytoreduction.