

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 618.11-006.6-085.277.3(476)

**АНИЩЕНКО
АННА ЕВГЕНЬЕВНА**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2016

Научная работа выполнена в Государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Шелкович Светлана Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Жаврид Эдвард Антонович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы химиотерапии лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии отдела лучевой и комплексной терапии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Савоневич Елена Леонтьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится «6» апреля 2016 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail NArtemova@omr.med.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «___» февраля 2016 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рака яичников (РЯ) остается одной из самых актуальных в онкологии. В Беларуси злокачественные новообразования яичников занимают второе место после рака тела матки, составляя 4,2% в структуре всех злокачественных опухолей у женщин. Грубые интенсивные показатели за период 2004–2013 годы увеличились с 15,7 до 18,3 (на 100 000 женского населения), а стандартизированные – с 10,5 до 11,9 [Океанов А.Е. и соавт., 2014].

Смертность от РЯ опережает рак тела и шейки матки и занимает пятое место среди причин смерти от всех опухолей у женщин. В Республике Беларусь смертность от злокачественных новообразований яичников в 2013 году составила 8,8 на 100 000 женщин (грубый интенсивный показатель) [Океанов А.Е. и соавт., 2014].

Лечение рака яичников включает хирургический и химиотерапевтический компоненты. Объем хирургического вмешательства зависит от распространенности опухолевого процесса [Хохлова С. В., 2008; Кормош Н. Г. и соавт., 2012].

Стандартные схемы химиотерапевтического лечения, включающие препараты платины и таксаны или циклофосфан, используемые как в нео- (НАПХТ), так и в адьювантном (АПХТ) режимах, плохо переносятся пациентками, имеют много осложнений и часто оказываются нерезультативными. Обеспечить удовлетворительную общую наблюдаемую (ОНВ) и безрецидивную (ВСР) выживаемость в ситуациях развития химиорефрактерности или химиорезистентности весьма сложно, так как до настоящего времени не существует надежных методов прогнозирования чувствительности карциномы яичников к цитостатикам [Ашрафян Л. А. и соавт., 2015].

В последние годы в литературе появились данные о возможности прогнозирования положительного эффекта на введение таксанов при лечении опухолей различных локализаций. Данный ответ генетически детерминирован и определяется экспрессией TLE3 (transducin-like enhancer protein) в ткани карциномы. В настоящее время разработана методика и созданы диагностические наборы для иммуногистохимического выявления данного белка [Susini T. et al., 2014].

Еще одним новым перспективным направлением в лечении рака яичников становится терапия, направленная на подавление или активацию определенных молекул-мишеней, участвующих в регуляции опухолевого роста. Ингибиторы ангиогенеза, точно блокируя эндотелиальный фактор роста сосудов, приво-

дят к нормализации кровоснабжения карциномы, тем самым, улучшают доставку к ней химиопрепаратов, повышая эффективность лекарственного лечения. [Дбар, Ж. Н., 2003; Rasila K. K. et al., 2005; Carpini J. D. et al., 2010; Хохлова С. В., 2010]. Однако до настоящего времени не определены оптимальные дозы и режимы введения антиангиогенных препаратов, нет достоверного маркера, позволяющего определить целевую группу пациенток.

Таким образом, на сегодняшний день актуальным остается вопрос индивидуализации лечения пациенток, страдающих раком яичников.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 г. № 585 (Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно - сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний).

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Медицина и фармация», тема: «Разработать и внедрить методы лечения больных серозной аденокарциномой яичников ПС-IV стадии с использованием системной химиотерапии, основанной на определении экспрессии трансдуцин-подобного протеина (TLE3)» (№ ГР 20111250, сроки выполнения 2011–2013 гг.).

Цель исследования: повысить эффективность комплексного лечения распространенного серозного рака яичников ПС-IV стадии путем персонализации адьювантного лечения на основании определения экспрессии трансдуцин-подобного протеина (TLE3) в опухоли и использования бевацизумаба.

Задачи исследования:

1. Проанализировать структуру заболеваемости раком яичников среди жительниц г. Минска за период 2006 - 2010 гг. и оценить результаты различных вариантов комплексного лечения пациенток, страдающих серозным раком яичников: выявить основные факторы, их определяющие.

2. Провести определение экспрессии трансдуцин-подобного протеина (TLE3) методом иммуногистохимии в серозной аденокарциноме яичников и проанализировать результаты стандартного комплексного лечения серозного рака яичников при различной экспрессии TLE3.

3. Разработать метод определения чувствительности к химиотерапии таксанами в комплексном лечении серозного рака на основании определения TLE3 в удаленной опухоли.

4. Разработать метод комплексного лечения распространенного серозного рака яичников, чувствительного к антиангиогенной терапии, с применением бевацизумаба в стандартных схемах адъювантной полихимиотерапии.

Научная новизна

Впервые установлено, что серозный рак встречается в 70,7 % случаев среди всех эпителиальных злокачественных опухолей яичников. Установлено, что полнота циторедуктивной операции и чувствительность опухоли к проводимому лекарственному лечению являются независимыми факторами, влияющими на общую и безрецидивную выживаемость пациенток.

Впервые разработан метод индивидуализации комплексного лечения пациенток с распространенным серозным РЯ, основанный на результатах определения экспрессии TLE3.

Впервые разработан метод комплексного лечения распространенного серозного рака яичников, чувствительного к антиангиогенной терапии, с использованием в схемах адъювантной ПХТ бевацизумаба в случаях выполнения хирургического пособия в объеме неоптимальной циторедукции.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди жительниц г. Минска преобладающий гистологический вариант аденокарциномы яичников – серозный рак, который встречается в 70,7% случаев. Ранний серозный рак яичников диагностируется в 18,7% случаев, распространенный – в 81,3%. При раннем серозном раке яичников пятилетняя ОНВ составляет 0,851 (95% ДИ [0,769; 0,941]), пятилетняя ВСР – 0,753 (95% ДИ [0,654; 0,868]). При распространенном серозном раке яичников пятилетняя ОНВ составляет 0,379 (95% ДИ [0,316; 0,453]), пятилетняя ВСР – 0,256 (95% ДИ [0,206; 0,319]). Независимыми факторами, влияющими на общую и безрецидивную выживаемость при распространенном серозном раке яичников, являются объем циторедуктивной операции и чувствительность опухоли к проводимому лекарственному лечению. Лечение пациенток с неоперабельными диссеминированными серозными карциномами яичников с применением НАПХТ позволяет выполнить полную промежуточную циторедуктивную операцию в 21,6% случаев и получить пятилетнюю ОНВ 0,426 (95% ДИ [0,206;

0,879]) и оптимальную циторедукцию – в 35,2% с пятилетней ОНВ 0,241 (95% ДИ [0,126; 0,461]).

2. Положительная экспрессия маркера TLE3 выявлена в 33% случаев среди распространенных серозных карцином яичников. В этой группе пациенток пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]). В группе пациенток с отрицательной экспрессией маркера – 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]) ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,023$).

3. При распространенном серозном раке яичников в случаях наличия положительной экспрессии маркера TLE3 использование производных платины и таксанов в схемах адъювантной ПХТ позволяет достичь объективный ответ в 93,8% случаях.

4. Использование бевацизумаба в стандартных схемах адъювантной полихимиотерапии распространенного серозного рака яичников у пациенток после выполнения неоптимальной циторедукции и при наличии побочного эффекта в виде повышения артериального давления приводит к полной регрессии опухоли в 66,7%.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, выполненную автором. Автор осуществила анализ отечественной и зарубежной литературы, определила состояние проблемы и круг нерешенных вопросов, лично провела патентно-информационный поиск, сформулировала цель и задачи, выбрала методы, разработала дизайн исследования. Диссертант самостоятельно провела анализ медицинской документации пациенток ретроспективной группы, создала компьютерную базу данных. Провела клиническое обследование и лечение пациенток проспективной группы (выполнение циторедуктивных операций, проведение рандомизации и назначение химиотерапевтического лечения, контроль всех этапов лечения, динамическое наблюдение за пациентками). Обобщила результаты и интерпретировала полученные данные, сформулировала выносимые на защиту положения, заключение, содержащего выводы и практические рекомендации.

Иммуногистохимические и морфологические исследования опухолей выполнены научным сотрудником НИЛ ГУО «БелМАПО» к.м.н. Рябцевой С.Н.

Статистические расчеты проведены с консультативно-методической помощью и при непосредственном участии ведущего специалиста ИООО «Эпам Системз» Прудывуса И.С.

Соискатель принимала участие в разработке 2-х инструкций по применению, 2-х заявок на изобретение. Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 23, 24, 25].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на съездах, конгрессах и конференциях:

- на IV съезде онкологов Республики Беларусь (Минск, 3-5 ноября 2011 г.);
- на 66-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Минск, 25-27 апреля 2012 г.);
- на республиканской научно - практической конференции «Актуальные вопросы онкологии» (Витебск, 1-2 ноября 2012 г.);
- на III международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления - 2012» (Минск, 5-11 ноября 2012 г.);
- на 67-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины-2013» (Минск, 17-19 апреля 2013 г.);
- на II Евразийской онкологической конференции - для молодых исследователей (Москва, 25 апреля 2013 г.);
- на научной сессии Белорусского государственного медицинского университета, посвященной дню белорусской науки (Минск, 28 января 2014 г.).

Совместно с соавторами получены 2 приоритетные справки на изобретения. Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению. Сведения, подтверждающие использование результатов диссертации, содержатся в актах о внедрении УЗ «МГКОД», УО «БГМУ», ГУО «БелМАПО».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 25 научных работ (5 статей в изданиях, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской отрасли науки, объемом 2,2 авторских листа, 16 тезисов докладов, 1 статья в научном сборнике материалов конференции). Совместно с соавторами разработано 1 учебно–

методическое пособие, получены 2 приоритетные справки на изобретения. Разработаны, утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах, содержит 59 таблиц, 29 рисунков и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 144 литературных источника (53 – на русском языке, 91 – на иностранных языках) и 25 собственных публикаций.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости раком яичников среди жительниц г. Минска за период с 2006 по 2010 гг., выявлено 690 заболевших. Гистологическая верификация имела у 621 пациентки (90,0%). Из них серозный рак яичников выявлен у 439 женщин (70,7%). После исключения случаев первично-множественного рака (66 пациенток) и 4 пациенток, которым провели симптоматическую терапию, основную группу исследования составили 369 женщин, у которых проанализированы результаты вариантов стандартного комплексного лечения. У 100 пациенток ретроспективной группы определена зависимость результатов лечения от экспрессии опухоли маркера TLE3. Проспективно 73 пациенткам адъювантное полихимиотерапевтическое лечение стандартными схемами ПХТ (карбоплатин/таксаны или карбоплатин/циклофосфан) назначалось рандомизированно на основании определения в удаленной опухоли экспрессии маркера чувствительности к таксанам TLE3. Еще 21 пациентке проспективно в стандартных схемах АПХТ использовали бевацизумаб. Бевацизумаб вводился во время проведения 2-го, 3-го и 4-го курсов полихимиотерапии внутривенно в дозе 7,5 мг/кг после введения паклитаксела и карбоплатина. Оценены непосредственные результаты лечения.

Клинико-морфологическая характеристика и результаты лечения пациенток с серозным раком яичников

Ранний серозный рак яичников (T1-2AN0M0) установлен у 69 пациенток (18,7%), распространенный (T2B-3N0-1M0-1) – у 300 (81,3%).

Группа раннего рака яичников из 69 пациенток представлена IA-C стадиями заболевания. Все 12 (17,4%) женщин, у которых болезнь диагностирована в пределах IA стадии, получили только хирургическое лечение. Остальным 56 (82,6%) исследуемым с IB-C стадиями аденокарциномы яичников хирургическое лечение дополнено 6 курсами стандартного лекарственного лечения. Пятилетняя ОНВ и ВСР при раннем раке в нашем исследовании составили 0,851 (95% ДИ [0,769; 0,941]) и 0,753 (95% ДИ [0,654; 0,868]) соответственно.

Среди пациенток IA стадии болезни, пролеченных только хирургическим методом, безрецидивная пятилетняя выживаемость оказалась несколько ниже по сравнению с группой пациенток с IB-C стадиями болезни, получавших лечение с использованием адъювантной ПХТ, и составила 0,667 (95% ДИ [0,447; 0,995]) и 0,771 (95% ДИ [0,667; 0,897]) соответственно. Общая пятилетняя выживаемость при раннем раке яичников практически не изменялась после периода трехлетнего наблюдения и была также выше при проведении адъювантного лечения по сравнению с чисто хирургическим, составив 0,872 (95% ДИ [0,788; 0,966]) – при IB-C стадиях и 0,750 (95% ДИ [0,541; 1,00]) – при IA стадии (рисунок 1).

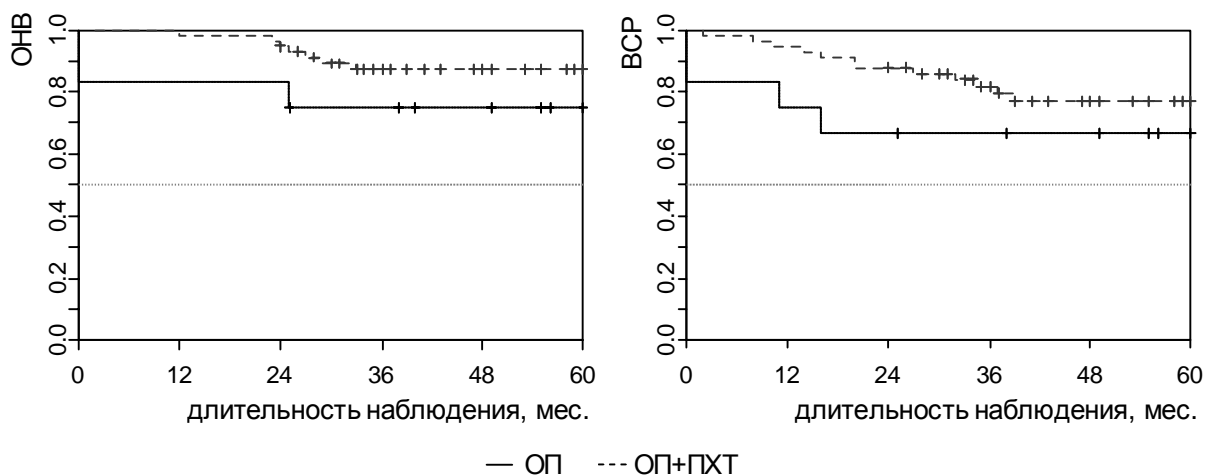


Рисунок 1. – ОНВ и ВСР пациенток с ранним серозным РЯ в зависимости от метода лечения

Несмотря на то, что полученные нами данные о влиянии метода лечения раннего рака яичников на ОНВ и ВСР статистически не значимы ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,203$ и $p_{\text{лог-ранг}} = 0,257$), проведение только хирургического лечения дискуссионно.

В группе пациенток с диссеминированным серозным раком яичников 14 женщин отказались от АПХТ и были исключены из дальнейшего анализа. Комплексную терапию получили 286 пациенток. В 198 (69,2%) случаях лечение

включало первичную циторедукцию и курсы АПХТ. В 88 (30,8%) случаях терапия начиналась с 3-4 курсов неoadъювантной ПХТ с последующей операцией и курсами адъювантной ПХТ. Последняя группа представлена пациентками с ШС-IV стадиями опухолевого процесса: ШС (49; 55,7%) – с изначальными признаками нерезектабельности опухоли и IV (39; 44,3%) – с наличием отдаленных метастазов. Среди 198 пациенток, лечение которых начинали с хирургической операции с последующими курсами АПХТ, IV стадию заболевания имели только 30 (15,2%) пациенток ($p_{\text{линейно-линейный тест}} < 0,0001$).

Установлено, что объем циторедуктивной операции и чувствительность опухоли к проводимому лекарственному лечению являются независимыми факторами, влияющими на показатели выживаемости. Пятилетняя ОНВ пациенток с распространенным серозным раком яичников после полных циторедукций составляет 0,700 (95% ДИ [0,589; 0,832]), после оптимальных – 0,400 (95% ДИ [0,297; 0,539]), после неоптимальных – 0,110 (95% ДИ [0,052; 0,235]). Пятилетняя ВСР – 0,562 (95% ДИ [0,465; 0,679]), 0,227 (95% ДИ [0,148; 0,348]) и 0,043 (95% ДИ [0,009; 0,197]) соответственно (рисунок 2).

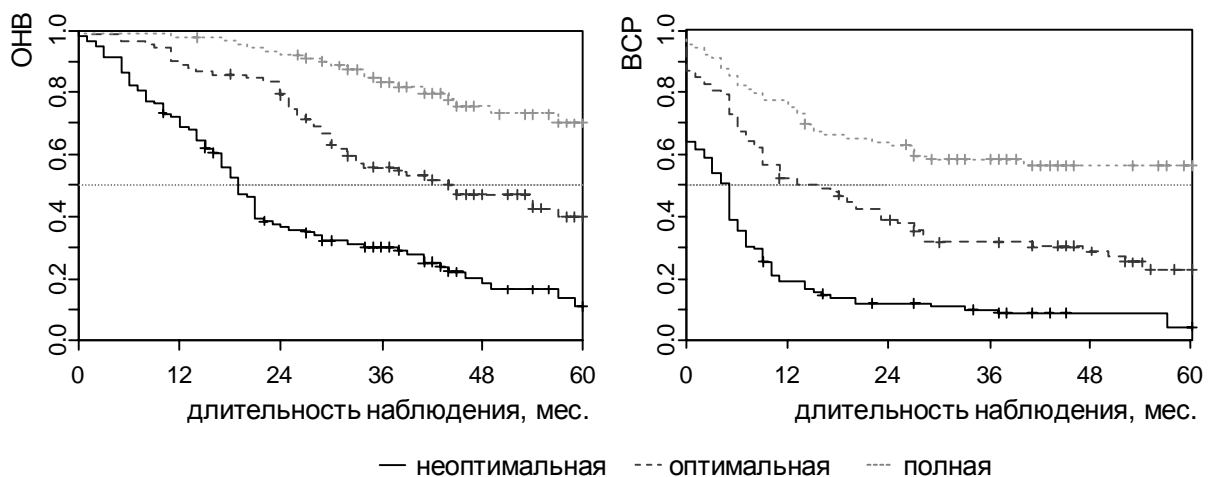


Рисунок 2. – ОНВ и ВСР пациенток с распространенным серозным РЯ в зависимости от полноты циторедукции

Кроме объема хирургического пособия успех комплексной терапии рака яичников зависит и от чувствительности опухоли к химиотерапевтическому лечению. У ряда пациенток развивается рефрактерность к лечению и прогрессирование опухолевого процесса в течение первого года наблюдения. У каждой четвертой пациентки (78 (27,3%)) из-за возникших осложнений (17 (22%)) и прогрессирования опухолевого процесса на фоне проводимой ПХТ (61 (78%)) полихимиотерапию завершить не удалось. На сегодняшний день нет объяснения тому факту, почему у некоторых пациенток даже после полных циторедук-

ций возникает рецидив заболевания и, наоборот, после неоптимальных циторедукций безрецидивный период может длиться долго. Возможно, это связано с биологическими особенностями аденокарциномы яичников.

Пятилетняя ОНВ и ВСР статистически значимо отличались в зависимости от чувствительности опухоли к первой линии адъювантной ПХТ ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,001$). Причем, различия показателей выживаемости отмечены уже на первом году наблюдения, становясь наиболее значимыми через 24 месяца (рисунок 3).

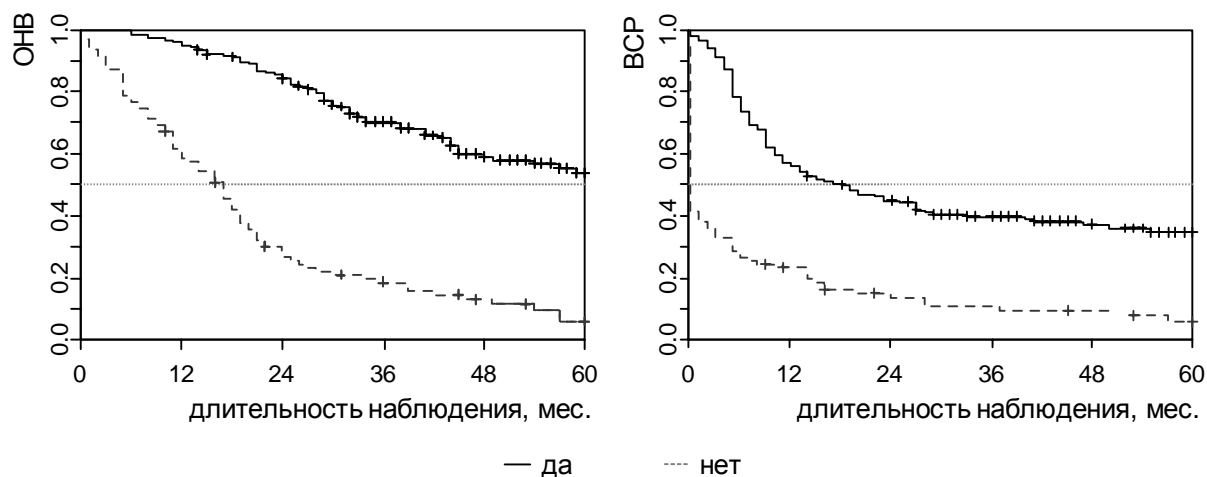


Рисунок 3. – ОНВ и ВСР пациенток с распространенным серозным РЯ в зависимости от завершенности АПХТ

Также оценены показатели ОНВ и ВСР при различных вариантах комплексного лечения (НАПХТ с последующей операцией и курсами адъювантной ПХТ или хирургическая операция с последующими курсами АПХТ). Пятилетняя общая наблюдаемая выживаемость пациенток, лечение которых начато с хирургического этапа, составила 0,450 (95% ДИ [0,371;0,545]), а пациенток, получавших неадъювантную ПХТ, затем промежуточную циторедукцию и курсы АПХТ – 0,256 (95% ДИ [0,167;0,392]) ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$). Применение НАПХТ у изначально неоперабельных пациенток позволяет выполнить полную промежуточную циторедуктивную операцию в 21,6% случаев и получить сопоставимую безрецидивную выживаемость с пациентками, пролеченными с применением первичной циторедуктивной операции ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,119$) (рисунок 4).

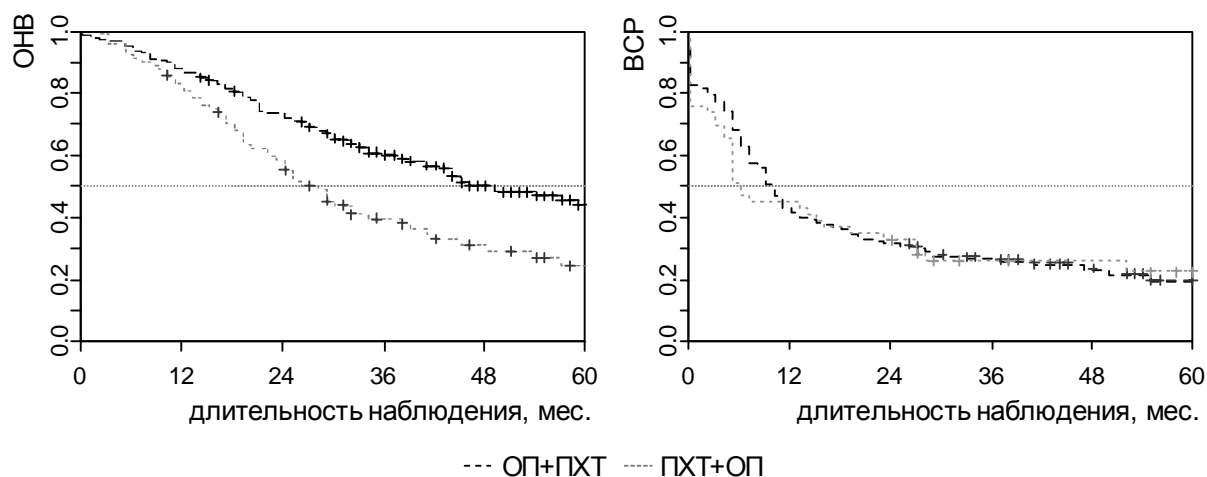


Рисунок 4. – ОНВ и ВСР пациенток с распространенным серозным РЯ в зависимости от метода комплексного лечения

Лечение пациенток с серозным раком яичников в зависимости от экспрессии TLE3

Ретроспективная группа

Среди 100 пациенток ретроспективной группы в удаленной опухоли положительная экспрессия маркера TLE3 отмечена в 19% случаев. В группе пациенток с положительной экспрессией опухоли TLE3 пятилетняя ВСР составила 0,490 (95% ДИ [0,287; 0,837]), в группе с отрицательной экспрессией – 0,261 (95% ДИ [0,179; 0,380]) ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,023$) (рисунок 5).

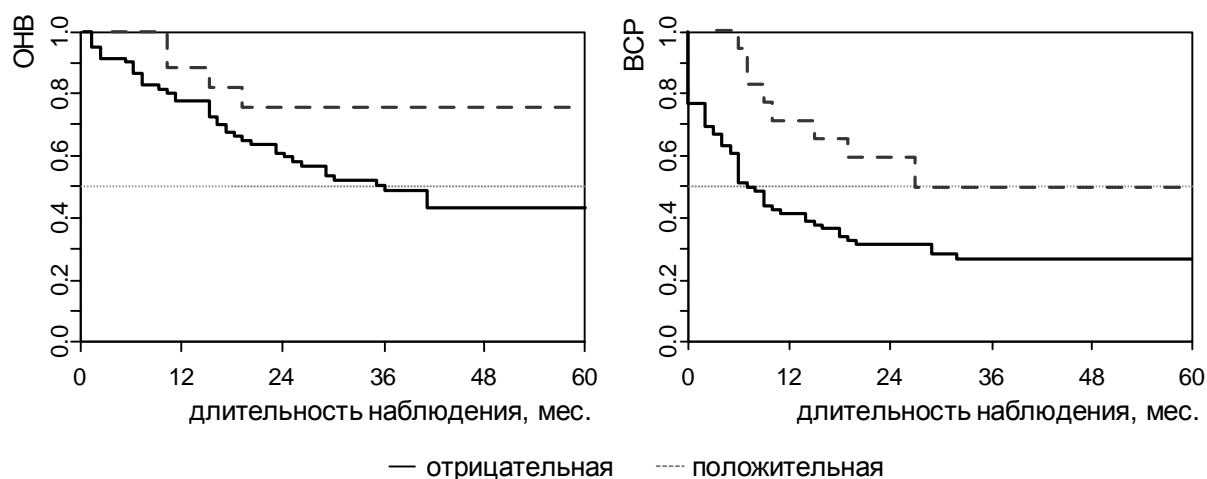


Рисунок 5. – ОНВ и ВСР пациенток с распространенным серозным РЯ в зависимости от экспрессии TLE3

Общая наблюдаемая выживаемость также оказалась более высокой у пациенток с положительной экспрессией маркера TLE3 (0,756 (95% ДИ [0,574; 0,996]) против 0,434 (95% ДИ [0,326; 0,578])), но ввиду малочисленности выборки этот результат оказался статистически недостоверным ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,095$).

Все пациентки с положительной экспрессией TLE3 пролечены с применением карбоплатина и таксанов в схемах адъювантной полихимиотерапии и продемонстрировали удовлетворительные показатели выживаемости. Пятилетняя ОНВ в данной группе составила 0,756 (95% ДИ [0,574; 0,996]), ВСР – 0,490 (95% ДИ [0,287; 0,837]). У пациенток с отрицательной опухолевой экспрессией показатели выживаемости оказались хуже и не зависели от схемы терапии первой линии (карбоплатин/таксаны или карбоплатин/циклофосфан), составив: ОНВ – 0,449 (95% ДИ [0,331; 0,607]) и 0,400 (95% ДИ [0,196; 0,818]), ВСР – 0,261 (95% ДИ [0,172; 0,394]) и 0,250 (95% ДИ [0,094; 0,666]) соответственно ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,07$) (рисунок 6).

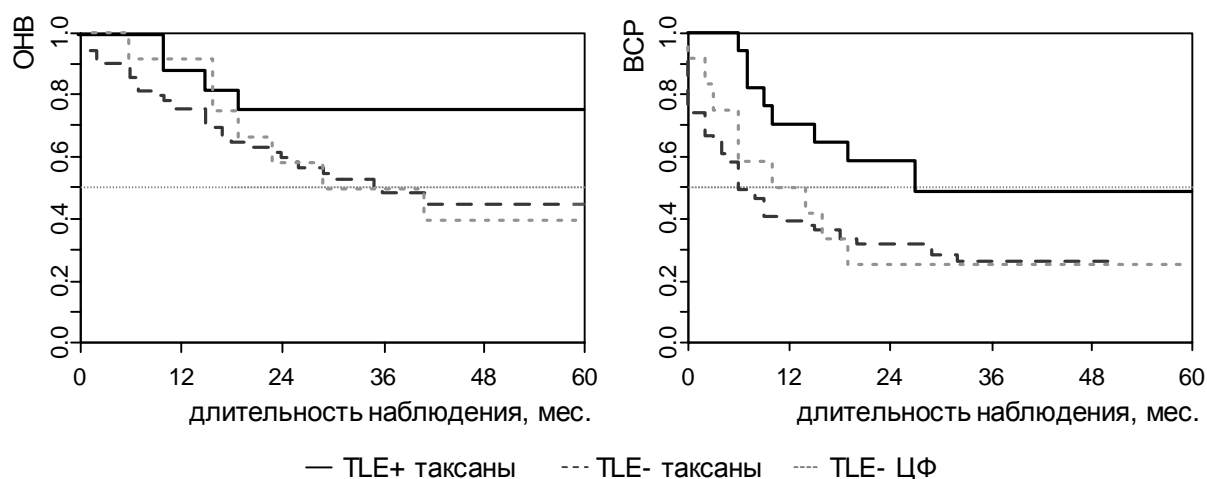


Рисунок 6. – ОНВ и ВСР пациенток с распространенным серозным РЯ в зависимости от экспрессии TLE3 и схемы АПХТ

Проспективная группа

Проспективную группу составили 73 пациентки. Положительная экспрессия TLE3 выявлена в 33% случаев.

У пациенток с наличием остаточной опухоли после хирургического лечения (53 женщины) оценены непосредственные результаты терапии по критериям RECIST (версия 1.1). Полная клиническая регрессия оставшейся после хирургической операции опухолевой ткани на момент окончания адъювантной ПХТ отмечена у 24 (45,2%) пациенток. Объективный ответ получен в 82,9% случаев: при TLE3 положительной опухолевой экспрессии – в 93,8%, у пациен-

ток с TLE3 отрицательной опухолью – в 80,0% при использовании в схемах терапии таксанов и в 77,3% – при применении циклофосфана (таблица 1).

Таблица 1. – Характеристика непосредственного эффекта химиотерапевтического лечения у пациенток с неполной (оптимальная +неоптимальная) циторедукцией в исследуемых группах

Эффект лечения (RECIST)	TLE3 положит.		TLE3 отрицат.				Всего	
	карбоплатин + таксаны		карбоплатин + таксаны		карбоплатин + ЦФ			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Полная регрессия	7	43,8	7	46,7	10	45,5	24	45,2
Частичная регрессия	8	50,0	5	33,3	7	31,8	20	37,7
Объективный эффект	15	93,8	12	80,0	17	77,3	44	82,9
Стабилизация	1	6,2	0	0,0	4	18,2	5	9,5
Прогрессирование	0	0,0	3	20,0	1	4,5	4	7,6
Всего	16	100,0	15	100,0	22	100,0	53	100,0

Следует отметить, что группы пациенток, пролеченные карбоплатином с таксанами, с положительной и отрицательной экспрессией TLE3, оказались сопоставимыми по объемам выполненных операций. В группе с отрицательной экспрессией TLE3 с применением карбоплатина и циклофосфана доля неоптимальных циторедукций была выше.

Поэтому выполнен анализ зависимости степени регрессии опухоли от схем адьювантной полихимиотерапии и экспрессии маркера TLE3 среди 35 пациенток с неоптимальными циторедукциями. Объективный эффект зарегистрирован у 80,0% исследуемых: среди пациенток с положительной экспрессией TLE3 – 90%, у пациенток с отрицательной экспрессией маркера – 76%. Среди TLE3 отрицательных пациенток частота резорбции опухоли не зависела от схемы АПХТ, объективный эффект составил 77,7% при применении таксанов в схемах полихимиотерапии и 75,0% – при использовании циклофосфана. Прогрессирование заболевания на фоне лечения выявлено только среди пациенток с отрицательной экспрессией TLE3 с применением карбоплатина и таксанов (2; 22,2%) (таблица 2).

Таблица 2. – Характеристика непосредственного эффекта химиотерапевтического лечения у пациенток с неоптимальной циторедукцией в исследуемых группах

Эффект лечения (RECIST)	TLE3 положит.		TLE3 отрицат.				Всего	
	карбоплатин + таксаны		карбоплатин + таксаны		карбоплатин + ЦФ			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Полная регрессия	2	20,0	2	22,2	7	43,8	11	31,4
Частичная регрессия	7	70,0	5	55,6	5	31,2	17	48,6
Объективный эффект	9	90,0	7	77,8	12	75,0	28	80,0
Стабилизация	1	10,0	0	0,0	4	25,0	5	14,3
Прогрессирование	0	0,0	2	22,2	0	0,0	2	5,7
Всего	10	100,0	9	100,0	16	100,0	35	100,0

Лечение пациенток с распространенным серозным раком яичников с использованием бевацизумаба в схемах адъювантной полихимиотерапии

Оценены побочные проявления во время проведения циклов АПХТ производными платины с таксанами и платины с циклофосфаном в группах «с» и «без» добавления бевацизумаба. Практически у всех пациенток ко второму–третьему курсу отмечена алопеция. Тошнота и рвота встречались одинаково часто: у 11 (47,8%) пациенток при применении таксанов и у 15 (53,6%) женщин при введении циклофосфана. Боли в суставах и парестезии зарегистрированы в основном при лечении таксанами – у 19 (82,6%) пациенток и у 5 (17,9%) после применения циклофосфана. Субъективно пациентки тяжелее переносили схему полихимиотерапии с применением таксанов. Среди 21 пациентки с использованием бевацизумаба отмечены новые побочные эффекты в виде повышенной кровоточивости десен в 2 (8%) наблюдениях и артериальной гипертензии у 13 (61,9%) пациенток. Последний симптом отмечался как во время введения лекарственного средства, так и в течение первой недели после его применения. Возникшие осложнения не привели к отмене назначенных противоопухолевых препаратов и не нарушили запланированное лечение. Объективный ответ в группе «с» применением бевацизумаба (полная и частичная регрессия) составил 93,8%. В группе «без» применения бевацизумаба – 77,4% (таблица 3).

Таблица 3. – Распределение пациенток с применением бевацизумаба в зависимости от степени клинической регрессии опухоли после выполнения неполных циторедукций

Эффект	Группы пациенток	
	АПХТ + бевацизумаб	АПХТ без бевацизумаба
Полная регрессия	8 (50,0%)	9 (41,0%)
Частичная регрессия	7 (43,8%)	8 (36,4%)
Объективный эффект	15 (93,8%)	17 (77,4%)
Стабилизация	1 (6,2%)	4 (18,1%)
Прогрессирование	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Всего	16 (100,0%)	22 (100,0%)

Также отмечена зависимость результатов терапии «с» бевацизумабом от наличия побочного эффекта в виде повышения артериального давления. Повышение артериального давления во время введения бевацизумаба или в течение первой недели наблюдения после его введения зарегистрировано у 13 (61,9%) пациенток, у которых хирургическое лечение выполнено в объеме неоптимальных, оптимальных и полных циторедукций: в 7 (53,8%), 2 (15,4%) и 4 (30,8%) случаях соответственно. В группе пациенток с наличием остаточной опухоли после проведения хирургического лечения полная клиническая регрессия опухоли к моменту завершения АПХТ достигнута в 66,7% среди пациенток с наличием повышения АД на введение бевацизумаба и в 28,6% среди пациенток без этого осложнения (таблица 4).

Таблица 4. – Распределение пациенток с неоптимальными циторедукциями, пролеченных бевацизумабом в зависимости от повышения АД и степени клинической регрессии опухоли

Эффект	Группы пациенток		Всего
	бевацизумаб без ↑АД	бевацизумаб с ↑АД	
Полная регрессия	2 (28,6%)	6 (66,7%)	8 (50,0%)
Частичная регрессия	4 (57,1%)	3 (33,3%)	7 (43,8%)
Стабилизация	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)
Прогрессирование	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всего	7 (100,0%)	9 (100,0%)	16 (100,0%)

Примечание: ↑АД – повышение артериального давления

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Серозный рак составляет 70,7% среди всех эпителиальных злокачественных опухолей яичников. Ранний серозный рак яичников диагностирован у 69 пациенток (18,7%), распространенный – у 300 (81,3%). Выживаемость статистически значимо зависит от распространенности опухолевого процесса. Пятилетняя общая наблюдаемая и безрецидивная выживаемость при раннем раке составляет 0,851 (95% ДИ [0,769;0,941]) и 0,753 (95% ДИ [0,654;0,868]), при распространенном раке – 0,379 (95% ДИ [0,316;0,453]) и 0,256 (95% ДИ [0,206;0,319]) соответственно. Возможность выполнения полного объема хирургического вмешательства и чувствительность опухоли к полихимиотерапии определяют эффективность лечения. Полная циторедукция в 3,3 раза (95% ДИ [1,89;5,91]) уменьшает риск смерти и в 3,1 раза (95% ДИ [2,01;4,89]) – риск развития рецидива по сравнению с выполнением неоптимальной циторедукции. Развитие тяжелых осложнений и рефрактерность опухоли во время химиотерапевтического лечения приводит к «незавершению» запланированного цикла ПХТ, что, в свою очередь в 3,8 раза увеличивает риск смерти по сравнению с завершённым курсом адъювантной ПХТ (95% ДИ [2,61;5,65]). Пятилетняя ОНВ пациенток с неоперабельным распространенным раком яичников, пролеченных с использованием курсов НАПХТ, промежуточной циторедукции и АПХТ, составляет 0,256 (95% ДИ [0,167;0,392]). Данный вариант лечения позволил выполнить полную промежуточную циторедуктивную операцию в 21,6% случаев с пятилетней ОНВ 0,426 (95% ДИ ([0,206; 0,879])) и в 35,2% – в объеме оптимальной циторедукции с пятилетней ОНВ 0,241 (95% ДИ ([0,126; 0,461])). Пятилетняя безрецидивная выживаемость оказалась сопоставимой с ОНВ изначально операбельных пациенток, пролеченных с применением первичной циторедуктивной операции ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,119$) [4, 6, 7, 8, 13].

2. Положительная экспрессия маркера TLE3 в опухоли имеется у 33% среди пациенток с распространенным серозным раком яичников. Уровень экспрессии трансдукцин - подобного протеина TLE3 позволяет прогнозировать ответ опухоли на полихимиотерапию. Пятилетняя ВСР в группе с положительной экспрессией TLE3 – 0,490 (95% ДИ [0,287; 0,837]) и 0,261 (95% ДИ [0,179; 0,380]) ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,023$) в группе пациенток, опухоль которых не экспрессировала данный маркер. Не выявлено статистически значимого влияния на ВСР схемы химиотерапии I линии (карбоплатин/ таксаны или карбоплатин/ цик-

лофосфан) среди пациенток с отрицательной экспрессией TLE3 ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,070$) [2, 9, 15, 19, 20, 22].

3. Предложенный метод определения чувствительности к химиотерапии таксанами, основанный на определении TLE3 в удаленной опухоли, позволяет индивидуализировать лечение. Объективный ответ у пациенток с TLE3 положительной опухолевой экспрессией составляет 93,8% [2, 3, 20].

4. Разработан метод комплексного лечения распространенного серозного рака яичников, чувствительного к антиангиогенной терапии. Объективный эффект при использовании бевацизумаба составил 93,8%, без его применения – 77,4%. Среди пациенток, прооперированных в неоптимальном объеме у 66,7% достигнута полная резорбция опухоли при наличии побочного эффекта на введение бевацизумаба в виде повышения артериального давления. В случаях отсутствия данного побочного эффекта полный эффект получен лишь в 28,6% случаев [1, 5, 11, 12, 18, 21].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. У пациенток, страдающих распространенным серозным раком яичников, следует проводить иммуногистохимическое определение экспрессии TLE3 в опухолевой ткани [2, 3, 9, 15, 19, 24].

2. Добавление к стандартным схемам адъювантной полихимиотерапии бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг с одновременным мониторингом артериального давления показано пациенткам с распространенным серозным раком яичников после неполных циторедуктивных операций [1, 5, 12, 18, 21, 25].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи

1. Шелкович, С. Е. Первый опыт применения бевацизумаба в лечении распространенного серозного рака яичников / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик // *Ars medica*. – 2013. – № 1. – С. 74–84.
2. Экспрессия TLE3 и морфологическая характеристика серозного рака яичников / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, С. Н. Рябцева, Ю. Е. Демидчик, В. Ю. Демидчик // *Медицина*. – 2013. – № 3. – С. 57–60.
3. Экспрессия трансдуцин-подобного протеина и выживаемость пациенток с серозной аденокарциномой яичников / Ю. Е. Демидчик, С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Е. В. Швец, С. Н. Рябцева // *Онколог. журн.* – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 5–13.
4. Отдаленные результаты лечения пациенток с серозной аденокарциномой яичников III и IV стадии / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик, Е. В. Швец, И. С. Прудывус // *Онколог. журн.* – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 44–60.
5. Шелкович, С. Е. Непосредственные результаты лечения распространенного серозного рака яичников с применением бевацизумаба / С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, А. Е. Анищенко // *Онколог. журн.* – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 35–43.

Материалы конференций и тезисы докладов

6. Анищенко, А. Е. Результаты диагностики и лечения серозного рака яичников / А. Е. Анищенко, С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик // *Онколог. журн. : материалы IV съезда онкологов Респ. Беларусь, Минск, 3–5 нояб. 2011 г.* – Минск, 2011. – Т. 5, № 3. – С. 66.
7. Шелкович, С. Е. Серозный рак яичников: клинические особенности и результаты лечения [Электронный ресурс] / С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, А. Е. Анищенко // *XV Российский онкологический конгресс : материалы конгр., Москва, 15–17 нояб. 2011 г.* – М., 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 193.
8. Шелкович, С. Е. Результаты лечения серозного рака яичников / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик // *Актуальные вопросы онкологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Витебск, 1–2 нояб. 2012 г.* / гл. ред. Н. Г. Луд. – Витебск, 2012. – С. 176–178.

9. TLE3 как маркер чувствительности серозного рака яичников к химиотерапии таксанами / С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, А. Е. Анищенко, С. Н. Рябцева // J. Malignant Tumours: русскояз. изд. журн. «Злокачеств. опухоли». – 2012. – Т. 2, № 2: материалы XVI Российского онкологического конгресса, Москва, 13–15 нояб. 2012. – С. 151.

10. Сохранение фертильности при лечении пограничных злокачественных опухолей яичников / С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, А. Е. Анищенко, О. К. Кулага, Л. Ф. Можейко, О. С. Лобаческая, Т. С. Бартош // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2012. – № 5: Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. – С. 223–226.

11. Анищенко, А. Е. Таргетная терапия в онкологии / А. Е. Анищенко // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2012. – № 5: Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. – С. 47–50.

12. Анищенко, А. Е. Опыт применения бевацизумаба в комплексном лечении распространенного серозного рака яичников в Республике Беларусь / А. Е. Анищенко // II Евразийская онкологическая конференция – для молодых исследователей (при поддержке Всемирной организации здравоохранения) : тезисы, Москва, 25 апр. 2013. – С. 13.

13. Анищенко, А. Е. Рак яичников: клиника, диагностика, лечение / А. Е. Анищенко // Молодежь в науке – 2012: прил. к журн. «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі» : в пяти ч. Ч. 4.: Сер. биол. наук ; сер. мед. наук. – Минск : Беларус. навука, 2013. – С. 89–100.

14. Хирургическое лечение рака яичников / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик, Е. В. Швец, Т. М. Литвинова // Белорусско-польские дни хирургии : сб. материалов VI Междунар. науч.-практ. симп., Гродно, 31 мая 2013 г. – Гродно, 2013. – С. 145–147.

15. Кспрессия TLE3 при различных морфологических вариантах серозного рака яичников / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик, С. Н. Рябцева // Злокачеств. опухоли. – 2013. – № 2: Материалы XVII Российского онкологического конгресса, Москва, 12–14 нояб. 2013. – С. 180.

16. Содержание белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в крови пациентов, страдающих эпителиальными опухолями яичников / С. В. Лаппо, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, Л. М. Шишло, Т. П. Цырусъ, С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко // Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4, прил.: Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материа-

лы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 20 дек. 2013 г. – С. 76.

17. Результаты лечения пациенток с серозным раком яичников, получавших специальное лечение в МГКОД за период 2006-2010гг / А. Е. Анищенко, С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, И. С. Прудывус // Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4, прил.: Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 20 дек. 2013 г. – С. 84.

18. Демидчик, Ю. Е. Бевацизумаб 7,5 мг/кг в комплексном лечении распространенного серозного рака яичников / Ю. Е. Демидчик, С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко // Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4, прил.: Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 20 дек. 2013 г. – С. 85.

19. Экспрессия TLE-3 серозной карциномой яичников / С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, А. Е. Анищенко, С.Н. Рябцева, В. Ю. Демидчик // Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4, прил.: Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 20 дек. 2013 г. – С. 86–87.

20. Анищенко, А. Е. Определение экспрессии TLE3 при серозном раке яичников / А. Е. Анищенко, С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик // Злокачеств. опухоли. – 2014. – № 3: Материалы XVIII Российского онкологического конгресса, Москва, 11–13 нояб. 2014. – С. 81–87.

21. Анищенко, А. Е. Непосредственные результаты комплексного лечения распространенного серозного рака яичников с применением Бевацизумаба / А. Е. Анищенко, С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик // Злокачеств. опухоли. – 2014. – № 3: Материалы XVIII Российского онкологического конгресса, Москва, 11–13 нояб. 2014. – С. 245–246.

22. Шелкович, С. Е. Показатели выживаемости и экспрессия TLE3 при распространенном серозном раке яичников / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик // Злокачеств. опухоли. – 2014. – № 3: Материалы XVIII Российского онкологического конгресса, Москва, 11–13 нояб. 2014. – С. 246.

Учебно–методические пособия

23. Рак яичников : учеб.-метод. пособие / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик, Т. М. Литвинова. – Минск : БелМАПО, 2013. – 30 с.

Инструкции

24. Метод определения чувствительности к химиотерапии таксанами в комплексном лечении серозного рака яичников : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.10.2013 / С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, Ю. Е. Демидчик, С. Н. Рябцева. – Минск, 2013. – 5 с.

25. Шелкович, С. Е. Метод комплексного лечения распространенного серозного рака яичников, чувствительного к антиангиогенной терапии : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.06.2015 / С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, А. Е. Анищенко. – Минск, 2015. – 4 с.

Заявки на изобретение

1. Способ определения химиорезистентности к таксанам в комплексном лечении распространенного серозного рака яичников : заявка 20121665 Респ. Беларусь : МПК G 01N 33/49 (2006.01) / Ю. Е. Демидчик, С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко, С. Н. Рябцева ; дата публ.: 30.06.2014.

2. Способ лечения первичного распространенного серозного рака яичников : заявка 20131000 Респ. Беларусь : МПК А 61В 17/00, 61Р 35/00 (2006.01) / А. Е. Анищенко, С. Е. Шелкович, Ю. Е. Демидчик, Е. В. Баранов ; дата публ.: 30.04.2015.

РЭЗІЮМЭ
Анішчанка Ганна Яўгеньеўна
Комплекснае лячэнне сярознага рака яечнікаў

Ключавыя словы: сярозны рак яечнікаў, хіміятэрапія, экспрэсія TLE3, бевацызумаб.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць комплекснага лячэння распаўсюджанага сярознага рака яечнікаў ІІС-ІV стадыі шляхам персаналізацыі ад'ювантнага лячэння на падставе вызначэння экспрэсіі трансдуцын-падобнага пратэіна (TLE3) ў пухліне і выкарыстання бевацызумаба.

Матэрыялы і метады даследавання: у рэтраспектыўны матэрыял уключаны 369 пацыентак з сярозным ракам яечнікаў. Сярод іх у 100 пацыентак праведзены аналіз вынікаў лячэння ў залежнасці ад экспрэсіі пухлінай маркера TLE3. Ад'ювантнае лячэнне рознымі стандартнымі схемамі ПХТ прызначалася праспектыўна 73 пацыэнткам на падставе вызначэння ў выдаленнай пухліне TLE3, 21 – да стандартных схем АПХТ дададзены бевацызумаб.

Вынікі і іх навізна: выяўлена, што паўната цытарэдукцыі і адчувальнасць пухліны да ПХТ значна ўплываюць на агульную і безрэцыдыўную выжывальнасць пацыентак з сярозным ракам яечнікаў ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,001$). Устаноўлена, што экспрэсія TLE3 дазваляе прагназаваць адказ пухліны на лячэнне таксанамі і індывідуалізаваць ад'ювантнае лячэнне. Аб'ектыўны адказ у пацыентак з пазітыўнай экспрэсіяй TLE3 складае 93,8%. Упершыню распрацаваны метады комплекснага лячэння распаўсюджанага сярознага рака яечнікаў, заснаваны на вызначэнні адчувальнасці пухліны да анціангіягеннай тэрапіі. Аб'ектыўны эфект пры выкарыстанні бевацызумаба склаў 93,8%, без яго – 77,4%. Сярод пацыентак, праапэраваных у неаптымальным аб'ёме, у 66,7% дасягнута поўная рэзорбцыя пухліны пры наяўнасці пабочнага эфекту на ўвядзенне бевацызумаба ў выглядзе павышэння артэрыяльнага ціску.

Рэкамендацыі па ўжыванні вынікаў:

У пацыентак з распаўсюджаным сярозным ракам яечнікаў трэба праводзіць імунагістахімічнае вызначэнне экспрэсіі TLE3 у пухліне.

Даданне да стандартных схем ад'ювантнай поліхіміятэрапіі бевацызумаба ў дозе 7,5 мг/кг з адначасовым маніторынгам артэрыяльнага ціску паказана пацыэнткам з распаўсюджаным сярозным ракам яечнікаў пасля няпоўных цытарэдуктыўных аперацый.

Вобласць прымянення: анкалогія.

РЕЗЮМЭ

Анищенко Анна Евгеньевна

Комплексное лечение серозного рака яичников

Ключевые слова: серозный рак яичников, химиотерапия, экспрессия TLE3, бевацизумаб.

Цель исследования: повысить эффективность комплексного лечения распространенного серозного рака яичников IIС-IV стадии путем персонализации адъювантного лечения на основании определения экспрессии трансдукцин-подобного протеина (TLE3) в опухоли и использования бевацизумаба.

Материалы и методы исследования: в изучаемый ретроспективный материал включены 369 пациенток с серозным раком яичников. Из них у 100 проведен анализ результатов лечения в зависимости от экспрессии опухолью маркера TLE3. Проспективно 73 пациенткам адъювантное лечение различными стандартными схемами ПХТ назначалось на основании определения в удаленной опухоли TLE3, 21 – к стандартным схемам АПХТ добавлен бевацизумаб.

Результаты и их новизна: выявлено, что полнота циторедукции и чувствительность опухоли к ПХТ значимо влияют на общую и безрецидивную выживаемость пациенток с серозным раком яичников ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,001$). Установлено, что экспрессия TLE3 позволяет прогнозировать ответ опухоли на лечение таксанами и индивидуализировать адъювантное лекарственное лечение. Объективный ответ у пациенток с TLE3 положительной опухолевой экспрессией составляет 93,8%. Впервые разработан метод комплексного лечения распространенного серозного рака яичников, основанный на определении чувствительности опухоли к антиангиогенной терапии. Объективный эффект при использовании бевацизумаба составил 93,8%, без его применения – 77,4%. Среди пациенток, прооперированных в неоптимальном объеме, у 66,7% достигнута полная резорбция опухоли при наличии побочного эффекта на введение бевацизумаба в виде повышения артериального давления.

Рекомендации по использованию результатов:

У пациенток, страдающих распространенным серозным раком яичников, следует проводить иммуногистохимическое определение экспрессии TLE3 в опухолевой ткани.

Добавление к стандартным схемам адъювантной полихимиотерапии бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг с одновременным мониторингом артериального давления показано пациенткам с распространенным серозным раком яичников после неполных циторедуктивных операций.

Область применения: онкология.

SUMMARY

Anishchanka Hanna Yaugen'euna **Complex treatment of the serous ovarian cancer**

Keywords: serous ovarian cancer, chemotherapy, expression of TLE3, bevacizumab.

Purpose: to improve the efficiency of complex treatment of advanced ovarian serous cancer stage IIC-IV by personalizing the adjuvant treatment on the basis of the expression of transducin-like protein (TLE3) detected in the tumor and the use of bevacizumab.

Methods: retrospective material included 369 patients with serous ovarian cancer. Out of them, the results of treatment were analyzed in 100 patients depending on the expression of the tumor marker TLE3. Standard adjuvant treatment was administered prospectively to 73 patients depending on the TLE3 tumor expression, bevacizumab was added to standard adjuvant treatment in 21 patients.

Results and their novelty: it has been revealed that the volume of debulking and tumor sensitivity to chemotherapy significantly affect the overall and disease-free survival of patients with serous ovarian cancer ($p_{\log-rang} < 0,001$). It has been established that the expression of TLE3 predicts tumor response to treatment with taxanes and individualizes adjuvant treatment. The objective response in patients with positive tumor TLE3 expression is 93.8%. For the first time, the method of complex treatment of advanced ovarian serous cancer based on the determination of the tumor sensitivity to antiangiogenic therapy has been developed. The objective response was 93.8% when using bevacizumab and 77.4% – without bevacizumab. 66.7 % among the patients who had undergone incomplete debulking achieved complete tumor response with the side effect in the form of increased blood pressure.

Recommendations for the use of the results:

In patients with advanced serous ovarian cancer, immunohistochemical determination of tumor TLE3 expression should be performed for the individualization of chemotherapy.

Adding bevacizumab at a dose of 7.5 mg/kg to the standard regimens of adjuvant chemotherapy with simultaneous monitoring of blood pressure is indicated to patients with advanced serous ovarian cancer after incomplete debulking.

Field of application: oncology.