

Для цитирования: *Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Иванова А.А.* Асцит как предмет исследований при раке яичников. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 116–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123.
For citation: *Villert A.B., Kolomiets L.A., Yunusova N.V., Ivanova A.A.* Ascites as a subject of studies in ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (1): 116–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123.

АСЦИТ КАК ПРЕДМЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

А.Б. Виллерт¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Н.В. Юнусова^{1,2}, А.А. Иванова¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: avillert@yandex.ru¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия²
Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru²

Аннотация

Рак яичников (РЯ) представляет собой неоднородную группу опухолей, различающихся этиологией и клиническим течением. Наиболее часто встречающийся гистотип – High-grade серозный рак яичников, который в большинстве случаев диагностируется на диссеминированной стадии и сопровождается асцитом. Перитонеальная диссеминация является одним из наиболее неблагоприятных факторов прогрессирования злокачественных опухолей. Наличие асцита увеличивает точность ультразвуковой диагностики канцероматоза. Однако прогностические факторы, связанные с злокачественным асцитом при раке яичников, изучены недостаточно. Среди клинических параметров наибольшую прогностическую информацию несет количество асцитической жидкости – малоасцитные раки обладают более благоприятным лечебным прогнозом и взаимосвязаны с рядом иммунологических особенностей, позволяющих вынести их в отдельную подгруппу. Асцитическая жидкость является легкодоступным и ценным источником клеточного и внеклеточного компонентов, задействованных в овариальном канцерогенезе. Среди растворимых высоко- и низкомолекулярных компонентов асцита ведется активный поиск дополнительных прогностических и предикторных факторов, позволяющих уточнить молекулярный фенотип рака и персонализировать лечение больных РЯ.

Ключевые слова: асцит, рак яичников, визуализация, компоненты асцита, прогноз, патогенез, мезотелиальные клетки, перитонеальный канцерогенез, ультразвуковое исследование, иммуноцитохимия.

ASCITES AS A SUBJECT OF STUDIES IN OVARIAN CANCER

A.B. Villert¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, N.V. Yunusova^{1,2}, A.A. Ivanova¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: avillert@yandex.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky trakt, Tomsk-634050, Russia. E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru²

Abstract

Ovarian cancer is a highly heterogeneous disease characterized by multiple histological subtypes. High-grade serous ovarian carcinoma is the most common histological subtype of ovarian cancer. The majority of ovarian cancer patients present with malignant ascites at diagnosis. Peritoneal dissemination is one of the most unfavorable factors for tumor progression and recurrence. A more precise visualization of peritoneal carcinomatosis can be achieved by transabdominal ultrasound. However, the prognostic factors associated with malignant ascites in ovarian cancer are currently not well understood. Among the clinical parameters, the volume of ascites has the greatest information in terms of prognosis of disseminated ovarian cancer. Ovarian cancer with small-volume ascites has a more favorable therapeutic prognosis. Ascites is an easily accessible and valuable source of cellular and extracellular components contained in it that are involved in

ovarian carcinogenesis. Ascites represents an accessible and valuable source of material to identify signals that influence tumor growth. At present, among the soluble high- and low molecular components of ascites, an active search for additional prognostic and predictor factors is being conducted, providing insights into the molecular mechanisms for clinical phenotypes of ovarian cancer.

Key words: ascites, ovarian cancer, visualization, ascite components, prognosis, pathogenesis, mesothelial cells, peritoneal carcinogenesis, ultrasound, immunocytochemistry.

Актуальность изучения рака яичников (РЯ) обусловлена большим количеством нерешенных вопросов, связанных с поздней диагностикой, сложностями в выборе тактики лечения, высокой долей рецидивов, и в конечном итоге низкими показателями эффективности лечения и высокими показателями летальности. Клиническое течение РЯ различно даже в пределах морфологически однородной группы пациентов в связи с высокой степенью гетерогенности опухоли. Остаются нерешенными вопросы о том, насколько широк спектр молекулярно-генетических маркеров и какова корреляция между их уровнем и эффективностью лечения РЯ. Обсуждается возможность создания алгоритма противоопухолевой терапии на основании результатов исследования. Поиск маркеров эффективности лечения не должен ограничиваться исследованием лишь тканевых маркеров. Одним из перспективных путей получения информации о характере опухолевого процесса при РЯ может быть исследование асцитической жидкости (АЖ).

Патогенетические аспекты асцита.

Классификации асцита

Асцит (от греч. «askos» – сумка, мешок) – это состояние, при котором наблюдается патологическое накопление жидкости в брюшной полости. Фоном для развития асцита в 81,5 % являются заболевания печени, в 10 % – злокачественные опухоли, в 3 % – застойная сердечная недостаточность, в 1,7 % – туберкулёзный перитонит, более редкие причины – нефротический синдром, острый панкреатит [1]. Эпителиальные злокачественные опухоли яичников, эндометрия, молочной железы, толстой кишки, желудка и поджелудочной железы обуславливают более 80 % случаев злокачественных асцитов [2, 3]. При этом наиболее распространенной первичной

локализацией рака, сопровождающейся асцитом, является РЯ, составляя до 38 % случаев асцитов, ассоциированных со злокачественными опухолями у женщин [4, 5].

Перитонеальная мембрана покрывает висцеральные органы, а также абдоминальную и тазовую области и состоит из 5 слоёв (рис. 1). Первый слой состоит из эндотелиальных клеток, которые выстилают внутрисосудистое пространство капилляров. Эти клетки имеют экстраклеточный (внеклеточный) гликокаликс и фиксированный анионный заряд, который затрудняет прохождение крупных молекул белков плазмы крови, например альбумина, через стенки капилляров. Внутриклеточные поры обеспечивают внутриклеточный транспорт через этот слой. Второй слой представлен базальной мембраной. Интерстициальное пространство (третий слой), которое содержит фибробласты, коллаген и гиалуроновую кислоту, может блокировать диффузию макромолекул до субмезотелиальной базальной мембраны (четвертый слой). Заключительный слой состоит из мезотелиальных клеток. Связываясь плотными соединениями и секретирруя поверхностные гликозаминогликаны в абдоминальное пространство, мезотелиальные клетки предоставляют эффективную антиадгезивную поверхность и защитный барьер против физического повреждения. В физиологических условиях разница в онкотическом давлении через перитонеальную мембрану (высокое в эндотелиальном слое и низкое в мезотелиальном слое) ограничивает капиллярную фильтрацию жидкости и предотвращает отек, который возникает из-за реабсорбции воды в капилляры из интерстициального пространства [6].

Механизм образования асцита при перитонеальном канцероматозе сложен и в значительной

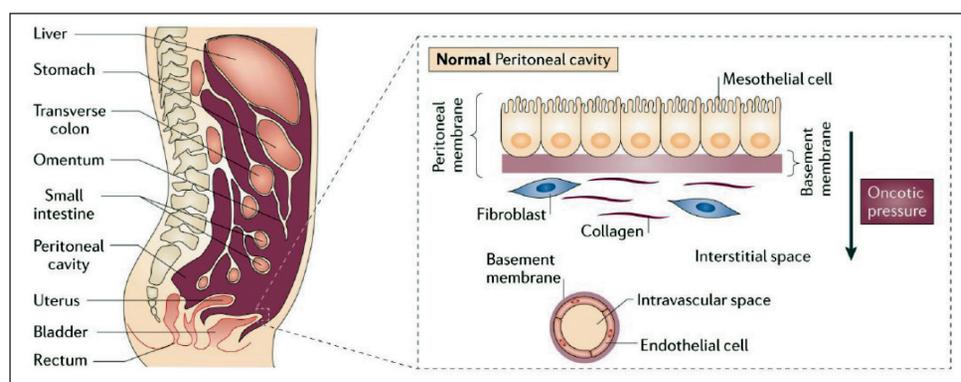


Рис. 1. Строение перитонеальной мембраны [6]

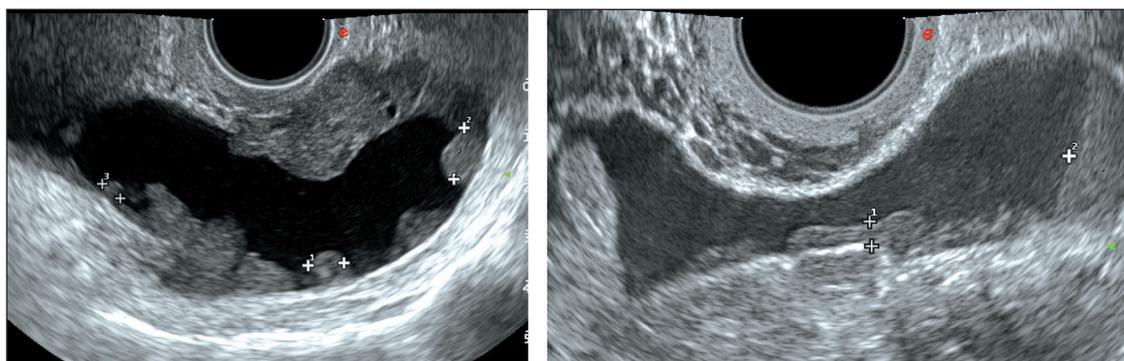


Рис. 2. УЗИ малого таза. Канцероматоз брюшины на фоне асцита, визуализируются участки канцероматоза брюшины в виде узлов солидного строения размерами от 5 мм до 26 мм [17]

степени обусловлен сочетанием повышенного поступления жидкости в брюшную полость и снижением ее оттока [6, 7]. У больных с абдоминальными опухолями площадь поперечного сечения микрососудов, выстилающих брюшную полость, увеличивается, и это приводит к повышенной фильтрации жидкости. Вдобавок, злокачественный асцит имеет высокую концентрацию белка, который вторичен по отношению к повышенной проницаемости капилляров [7]. Гиперпродукция VEGF опухолью обеспечивает повышенную проницаемость капилляров (выход жидкости, белков, ростовых факторов). Растущая опухоль инициирует в брюшной полости провоспалительный ответ, тем самым способствуя прикреплению опухолевых клеток на поверхности брюшины. Нарушение реабсорбции асцитической жидкости обусловлено и механическим сдавлением путей лимфооттока, увеличением вязкости лимфы, ретроградным током лимфы. Любой из механизмов, включая нарушение лимфатического дренажа [8, 9], изменение проницаемости сосудов [8], уменьшение внутрисосудистого онкотического давления вследствие гипоальбуминемии, может быть отягощен изменением концентрации натрия и задержкой жидкости за счет коморбидной патологии печени или хронической сердечной недостаточности.

Некоторые анатомо-физиологические факторы (внутридиафрагмальное давление, подвижность внутренних органов) обуславливают специфику накопления АЖ по мере развития опухоли.

В клинической практике удобна классификация асцита, предложенная Международным клубом по изучению асцита (International Ascetic Club), по которой выделяют три степени: 1-я степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании, 2-я степень проявляется симметричным увеличением живота, 3-я степень – напряженный асцит [10]. По количеству жидкости в брюшной полости можно провести несколько иную градацию степени асцита: 1-я степень – не более 3 л, 2-я степень – более 3 л (4–6 л), 3-я степень – от 10 до 20 л АЖ [11, 12].

Ультразвуковое исследование позволяет выявлять субклинический асцит или асцит малого объема (АМО) [13]. При эхографии наличие свободной жидкости является вспомогательным фактором для выявления метастазов в брюшной полости, так как создается анэхогенное акустическое окно, на фоне которого отчетливо дифференцируются метастатические очаги, схожие по эхогенности с окружающими органами и тканями (рис. 2) [14–16]. Не вызывает трудностей и визуализация метастазов в большой сальник на фоне асцита,

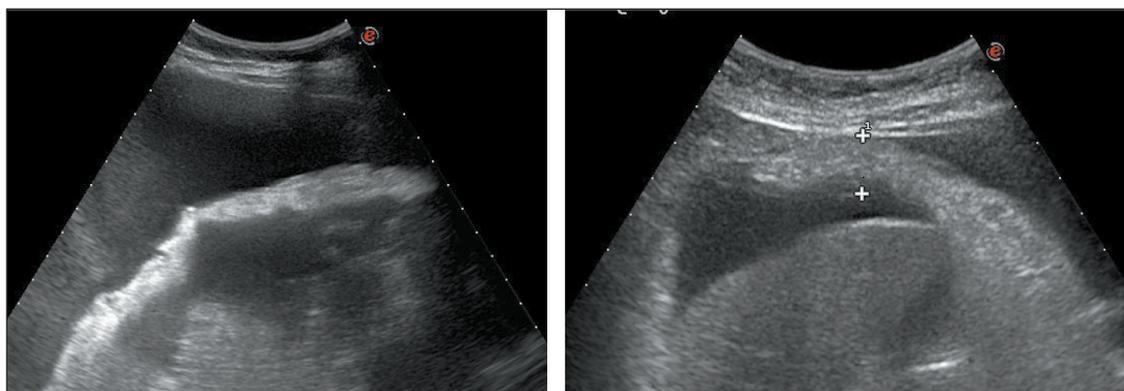


Рис. 3. УЗИ брюшной полости. На фоне асцита определяется утолщенный до 2,5 см гиперэхогенный большой сальник, неоднородной структуры и с бугристыми контурами. Применение оптимизированной методики УЗИ путем сканирования конвексным датчиком в положении пациентки стоя, что вызывает приток свободной жидкости к передней брюшной стенке, метастатически измененный сальник достаточно чётко дифференцируется на фоне асцитической жидкости [17]

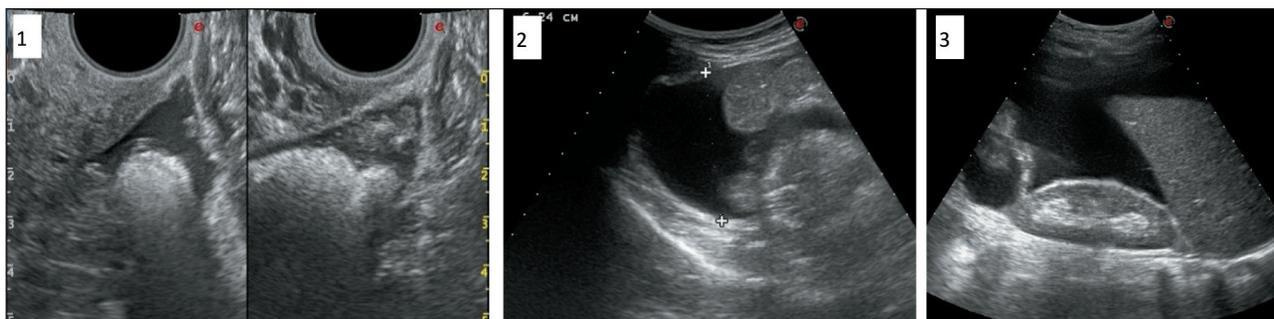


Рис. 4. Эхографическая визуализация асцита различной степени выраженности. 1. Минимальное количество АЖ (100–300 мл), при трансвагинальном УЗИ определяется анэхогенная прослойка свободной жидкости в позадимаочном пространстве (80–100 мл), кпереди от матки, параовариально, между петлями кишечника в нижнем этаже брюшной полости (более 100 мл). 2. Умеренное количество АЖ (300–1000 мл), при трансвагинальном УЗИ – свободная жидкость в тех же анатомических областях, но в большем количестве. При сканировании конвексным датчиком в положении лёжа анэхогенные зоны определяются в боковых каналах брюшной полости и межпечельно. 3. Большое количество АЖ (1000 мл и более), при трансабдоминальном УЗИ конвексным датчиком в положении лёжа – анэхогенная зона достигает передней брюшной стенки, заполняет пространство между париетальной брюшиной, большим сальником и петлями кишечника, подпечёчного пространства [17]

Таблица

Результаты клинических и параклинических методов исследования при асците [6]

Методы	Частота
Клиническое обследование	Притупление перкуторного звука, симптом «волны», которые определяются при наличии >1500 мл АЖ. Чувствительность диагностики – 50–94 %
Симптомы	Анорексия (36 %), тошнота (37 %), вздутие живота (55 %), боли в брюшной полости (53 %), изменение веса (5 %), одышка (11 %), рвота (25 %) и усталость (17 %)
Лучевая диагностика	УЗИ позволяет определить асцит объемом от 100 мл жидкости, СКТ и МРТ – от 20 мл АЖ. Методы позволяют определить распространенность процесса, но не всегда дифференцировать злокачественный и доброкачественный процесс
Цитологическое исследование	Стандартная методика для диагностики злокачественного асцита. Позволяет дифференцировать злокачественную, инфекционную и воспалительную природу асцита (чувствительность – 97 %). Клеточный компонент АЖ представлен клетками мезотелия, опухолевыми клетками, клетками гемопоэтического происхождения. Эффективность цитологии выше при первичном раке брюшины
Иммуноцитохимическое исследование	Методика важна для определения локализации опухоли: СА-125 – экспрессируется при РЯ. Также при ИГХ определяют и другие маркеры: рецепторы эстрогена, цитокератин 7, цитокератин 20, рецепторы прогестерона, калретинин, раковоэмбриональный антиген, белок опухоли Вильмса (WT1), GCDPF-15 (gross cystic disease fluid protein) и TTF 1 (thyroid transcription factor 1)

играющего роль акустического окна (рис. 3). При минимальном количестве АЖ или ее отсутствии особые трудности связаны с выявлением метастазов размерами до 8–15 мм в брюшной полости. Эхографическая визуализация асцита различной выраженности представлена на рис. 4.

Исследование белка позволяет дифференцировать транссудат и экссудат: в транссудате содержание белка менее 25 г/л (цирроз печени, гипоальбуминемия), в экссудате – более 30 г/л (малигнизация, воспаление). Общепринятым для дифференциальной диагностики является подсчет градиента «сывороточный альбумин/альбумин асцитической жидкости» (SAAG), который позволяет предположить причину развития асцита, а также прогнозировать риск инфицирования АЖ. Важным показателем является клеточный состав асцитической жидкости и цитологическое исследование, направленное на выявление атипичных клеток (таблица).

Перитонеальная диссеминация и асцит при раке яичников, прогностическое значение

Перитонеальная диссеминация является одним из наиболее неблагоприятных факторов прогрессирования злокачественных опухолей. Однако прогностические факторы, связанные со злокачественным асцитом, изучены недостаточно. По мнению ряда авторов, наличие асцита в сочетании с отеками, низким уровнем белка в сыворотке крови, метастатическим поражением печени отражает наиболее неблагоприятное течение злокачественного процесса [18, 19]. Хотя данные параметры сами по себе могут свидетельствовать о большей запущенности заболевания и снижении компенсаторных резервов, имеются данные, подтверждающие независимое значение каждого из указанных параметров для прогноза, а также важное предиктивное значение концентрации белка в АЖ [19, 20].

Частота перитонеальной диссеминации при первичном РЯ с учетом поздней диагностики

достигает высоких значений и сопоставима с долей диагностирования запущенных форм, что, собственно, и отражается на эффективности хирургического и химиотерапевтического лечения. Однако многие исследователи утверждают, что наличие асцита при РЯ носит не столь фатальный характер в отношении показателей выживаемости, в сравнении с асцитными формами карцином других локализаций [19, 20], что, вероятно, связано с различиями в молекулярно-генетических характеристиках и спектрах чувствительности к химиотерапевтическим агентам опухолей различных локализаций. Так или иначе, наличие асцита при РЯ может указывать на наличие злокачественных клеток в брюшной полости и является серьезным прогностическим признаком [21, 22].

Степень выраженности канцероматоза при РЯ напрямую взаимосвязана с запущенностью заболевания и продукцией асцитической жидкости [23]. Подтверждена взаимосвязь между стадией РЯ и объемом асцитической жидкости [23]. По данным N. Lazarov et al., частота выявления злокачественного асцита при РЯ Ia стадии составляет 29 %, при РЯ Ic стадии достигает 59 % [24]. Возраст, стадия, степень дифференцировки опухоли и цитология являются важными прогностическими маркерами раннего РЯ и высокого риска рецидивирования [25]. В 2013 г. в когортном исследовании (n=215) получены важные результаты по выживаемости больных ранним РЯ, свидетельствующие, что наличие асцитической жидкости и её количество играют меньшее прогностическое значение, чем выявление опухолевых клеток в АЖ. Так, 78 % больных ранним РЯ с позитивной перитонеальной цитологией умерли в течение 12 лет, что было значимо выше, чем в группе больных с негативной цитологией, – 21 % (p=0,0027), 5-летняя выживаемость больных в группе с позитивной цитологией была значительно хуже, чем с негативной, – 79 и 33,3 % соответственно (p=0,0059) [24]. Поэтому оправдана концепция, что локализованной формой РЯ может быть названа лишь Ia стадия с ограничением процесса в пределах одного яичника, без поражения капсулы и при условии отсутствия опухолевых клеток в АЖ или перитонеальных смывах [26].

Подобные данные подтверждают ценность цитологического исследования жидкости и взятие смывов с брюшины в рамках выполнения хирургического стадирования. Прогноз пациенток с РЯ ранней стадии при несоблюдении указанных принципов и игнорировании данных цитологии становится намного более неблагоприятным, поскольку может повлечь неправильную лечебную тактику [27].

По некоторым данным, объем асцита сам по себе имеет прогностическое значение у больных с серозными низкодифференцированными карциномами яичников. Подобный вывод был сделан на основании сравнения молекулярных характе-

ристик АЖ у больных диссеминированным раком яичников с асцитом менее 200 мл и более 1000 мл. Наиболее убедительные результаты касались экспрессии генов иммунного ответа и уровня инфильтрации опухоли иммунными клетками: у больных с меньшим объемом АЖ наблюдалось увеличение данных параметров. В группе из 149 больных было также показано, что при асците небольшого объема получены лучшие хирургические результаты и более длительная общая выживаемость. Эти данные позволили авторам выделить пациенток с диссеминированными High-grade карциномами яичников и небольшим количеством асцита в прогностически более благоприятную subgroup карцином, ассоциированную с up-регуляцией иммунных параметров [28].

Выводы о прогностическом значении объема асцитической жидкости при РЯ касаются именно диссеминированного High-grade серозного овариального рака. Исследование, проведенное T. Feigenberg et al., с рассмотрением сопоставимых по распространенности клинических случаев, предполагает оценку объема асцита не с позиций этапности опухолевой прогрессии, а в качестве рандомизирующего параметра клинического уровня, позволяющего выделить уникальную по своим иммунологическим характеристикам subgroup малоасцитных овариальных карцином с более благоприятным клиническим прогнозом [28].

Компоненты асцитической жидкости при раке яичников

Все больше внимания уделяется не только позитивной перитонеальной цитологии, но и характеристике компонентов асцита [29]. В модели поведения опухоли при её диссеминации асциту придается большее значение. Опухолевые клетки в асците присутствуют либо как отдельные клетки, либо, чаще, как агрегаты клеток, обозначаемые как «сфероиды» [30, 31]: существующий сценарий событий интраперитонеальной диссеминации при РЯ заключается в непосредственном распространении опухоли дистально от первичного очага, вовлекающем ряд процессов, в том числе клеточную пролиферацию, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), результатом которого является миграция опухолевых клеток, и, наоборот, мезенхимально-эпителиальный переход (MET), обеспечивающий колонизацию опухолевых клеток с формированием перитонеальных имплантов [32–34]. Для перитонеальной диссеминации РЯ также имеют значение спонтанные и ятрогенные разрывы капсулы опухоли. Формирование «сфероидов», представленных комплексами опухолевых клеток, приобретших путем EMT способность к миграции и путем MET способность к редифференцировке и восстановлению тканевой структуры, в итоге приводит к формированию имплантов на поверхности соседних органов, а на более поздних стадиях и метастазов



Рис. 5. Основные типичные компоненты асцита при РЯ

в отдаленные органы [35]. При этом злокачественный асцит представляет собой уникальное микроокружение опухоли, обеспечивающее физический субстрат для накопления клеточного и бесклеточного компонентов (рис. 5).

На основании морфологического анализа показано, что из асцита можно выделить два различных типа клеток: клетки мезенхимального и эпителиального происхождения. Обе клеточные популяции по своим характеристикам напоминают стволовые/прогениторные клетки с высоким регенераторным/пролиферативным потенциалом, экспрессирующие типичные маркеры опухолевых стволовых клеток, включая CD44^{high}, CD24^{low} и AC133⁺. Эти клетки также характеризуются высоким уровнем экспрессии генов, связанных с онкогенезом и метастазированием, в том числе BMP-2, BMP4, TGF- β , EGFR и integrin $\alpha 2\beta 1$ [36].

Клеточный компонент асцита можно также подразделить на «резидентные клетки», такие как опухолевые и опухоль-ассоциированные фибробласты, или стромальные клетки и «нерезидентные клетки», такие как иммунные и мезенхимальные стволовые клетки. Каждая популяция клеток имеет определенную роль и связана друг с другом посредством сигнализации с помощью «внутренних» растворимых факторов [37]. Процессы ауто/паракринной коммуникации и реципрокных отношений между компонентами стромального опухолевого микроокружения, опухолевыми стволовыми клетками и растущими опухолевыми очагами индуцируют стромальный провоспалительный ответ, сопровождающийся образованием различных аутокринных и паракринных молекул (факторов роста, цитоки-

нов, хемокинов, матриксных протеаз, иммуносупрессоров), оказывающих потенцирующее действие на рост опухоли [38]. Бесклеточный компонент асцита обеспечивает взаимодействие клеточного компонента посредством растворимых факторов (цитокины, белки, метаболиты) и внеклеточных везикул (микровезикулы и экзосомы) [39].

В настоящее время среди растворимых высоко- и низкомолекулярных компонентов асцита ведется активный поиск дополнительных прогностических и предикторных факторов, позволяющих уточнить молекулярный фенотип и персонализировать лечение больных РЯ [22, 29, 40]. Асцитические экзосомы и микровезикулы вследствие их высокой биологической активности также вовлечены в канцерогенез [41–43].

Заключение

Асцитическая жидкость представляет собой легкодоступный и ценный источник содержащегося в нем клеточного и внеклеточного компонентов, задействованных в овариальном канцерогенезе. Характеристика и динамика клеточного и молекулярно-генетического состава асцитической жидкости до лечения и на его этапах являются активно изучаемыми и перспективными направлениями. Изучение компонентов асцитической жидкости для расширения представлений о патогенезе, возможностях моделирования стратегий лечения и улучшения эффективности лечения диссеминированного РЯ представляется весьма целесообразным. Кроме того, изучение асцитической жидкости – важный инструмент в понимании механизмов индуцированной химиорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Runyon B.A. Care of patients with ascites. *N Engl J Med*. 1994 Feb 3; 330 (5): 337–42. doi: 10.1056/NEJM199402033300508.
2. Runyon B.A., Hoefs J.C., Morgan T.R. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology*. 1988; 8: 1104–1109.
3. Jehn C.F., K pferling S., Oskay- zcelik G., L ftner D. A survey of treatment approaches of malignant ascites in Germany and Austria. *Support Care Cancer*. 2015 Jul; 23 (7): 2073–8. doi: 10.1007/s00520-014-2557-9.
4. Parsons S.L., Lang M.W., Steele R.J. Malignant ascites: a 2-year review from a teaching hospital. *Eur. J. Surg. Oncol*. 1996; 22: 237–239.

5. Smolle E., Taucher V., Haybaeck J. Malignant Ascites in Ovarian Cancer and the Role of Targeted Therapeutics. *Anticancer Res*. 2014 Apr; 34 (4): 1553–61.
6. Kipps E., Tan D.S.P., Kaye S.B. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer*. 2013 Apr; 13 (4): 273–82. doi: 10.1038/nrc3432.
7. Starling E.H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol*. 1896 May 5; 19 (4): 312–26.
8. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that pro-

notes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983 Feb 25; 219 (4587): 983–5.

9. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 5: 45–53. (in Russian)].

10. *European Association for the Study of the Liver*. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep; 53 (3): 397–417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.

11. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство. М., 2008. 704. [Ivashkin V.T. *Gastroenterology: National Guideline*. Moscow, 2008. 704. (in Russian)].

12. Ардатская М.Д. Асцит и перитонит в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (8): 51–60. [Ardatskaya M.D. Ascites and peritonitis in the practice of therapist and gastroenterologist. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (8): 51–60. (in Russian)].

13. Inadomi J., Cello J.P., Koch J. Ultrasonographic determination of ascitic volume. *Hepatology*. 1996 Sep; 24 (3): 549–51. doi:10.1002/hep.510240314.

14. Болдогоева И.М., Берзин С.А. Современные возможности диагностики рака яичников в онкологическом диспансере. Екатеринбург, 2007: 34–52. [Boldogoyeva I.M., Berzin S.A. Modern possibilities of diagnosis of ovarian cancer in the oncologic dispensary. Yekaterinburg, 2007. 34–52. (in Russian)].

15. Ситницина М.Е., Чекалова М.А., Брюзгин В.В., Махова Е.Е. Место эхографии в уточнении подходов к лечению рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 4: 72–76. [Sinititsina M.Ye., Chekalova M.A., Bryuzgin V.V., Makhova Ye.Ye. Place of echography in specifying approaches to treating ovarian cancer. Tumors of female reproductive system. 2008; 4: 72–76. (in Russian)].

16. Стенанов С.О., Митина Л.А., Гуц О.В., Беспалов П.Д. Визуализация перитонеальной диссеминации при ультразвуковом исследовании. Лучевая диагностика и терапия. 2013; 3 (4): 66–70. [Stepanov S.O., Mitina L.A., Guts O.V., Bespalov P.D. Ultrasound imaging of peritoneal dissemination. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2013; 3 (4): 66–70. (in Russian)].

17. Вяткина Н.В., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Молчанов С.В., Виллерт А.Б. Возможности комплексного ультразвукового исследования в дооперационном стадировании диссеминированного рака яичников. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (4): 26–32. [Vyatkina N.V., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Molchanov S.V., Villert A.B. Diagnostic value of ultrasound examination in preoperative staging of disseminated ovarian cancer. *Siberian journal of oncology*. 2016; 15 (4): 26–32. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-26-32.

18. Mackey J.R., Venner P.M. Malignant ascites: demographics, therapeutic efficacy and predictors of survival. *Can J Oncol* 1996; 6: 474–480.

19. Ayantunde A.A., Parsons S.L. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* 2007; 18: 945–949. doi: 10.1093/annonc/mdl499.

20. Garrison R.N., Kaelin L.D., Galloway R.H., Heuser L.S. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann Surg* 1986; 203: 644–651.

21. Sangisetty S.L., Miner T.J. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg* 2012 April 27; 4 (4): 87–95. doi: 10.4240/wjgs.v4.i4.87.

22. Szender J.B., Emmons T., Belliotti S., Dickson D., Khan A., Morrell K., Khan A.N.M.N., Singel K.L., Mayor P.C., Moysich K.B., Odunsi K., Segal B.H., Eng K.H. Impact of ascites volume on clinical outcomes in ovarian cancer: A cohort study. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep; 146 (3): 491–497. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.008.

23. Tan D.S., Agarwal R., Kaye S.B. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* (2006) 7 (11): 939–1. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70939-1.

24. Lazarov N., Lazarov L., Lazarov S. Role of ascites and peritoneal cytology as prognostic factor for a patients with early epithelial ovarian cancer. *Trakia Journal of Sciences*. 2013; 11 (4): 359–361.

25. Chan J.K., Tian C., Monk B.J., Herzog T., Kapp D.S., Bell J., Young R.C.; *Gynecologic Oncology Group*. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2008 May 15; 112 (10): 2202–10. doi: 10.1002/cncr.23390.

26. Kolomainen D.F., A'Hern R., Coxon F.Y., Fisher C., King D.M., Blake P.R., Barton D.P., Shepherd J.H., Kaye S.B., Gore M.E. Can patients with relapsed, previously untreated, stage I epithelial ovarian cancer be successfully treated with salvage therapy? *J Clin Oncol*. 2003; 21 (16): 3113–8. doi: 10.1200/JCO.2003.06.119.

27. Puls L.E., Duniho T., Hunter J.E., Kryscio R., Blackhurst D., Gallion H. The Prognostic Implication of Ascites in Advanced-Stage Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 1996 Apr; 61 (1): 109–12.

28. Feigenberg T., Clarke B., Virtanen C., Plotkin A., Letarte M., Rosen B., Bernardini M.Q., Kollara A., Brown T.J., Murphy K.J. Molecular profiling and clinical outcome of high-Grade serous ovarian cancer presenting with low-versus high-volume ascites. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 367103. doi: 10.1155/2014/367103.

29. Kim S., Kim B., Song Y. Ascites modulates cancer cell behavior, contributing to tumor heterogeneity in ovarian cancer. *Cancer Sci*. 2016 Sep; 107 (9): 1173–8. doi: 10.1111/cas.12987.

30. Latifi A., Luvor R.B., Bilandzic M., Nazaretian S., Stenvers K., Pyman J., Zhu H., Thompson E.W., Quinn M.A., Findlay J.K., Ahmed N. Isolation and characterization of tumor cells from the ascites of ovarian cancer patients: molecular phenotype of chemoresistant ovarian tumors. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e46858. doi: 10.1371/journal.pone.0046858.

31. Shield K., Ackland M.L., Ahmed N., Rice G.E. Multicellular spheroids in ovarian cancer metastases: Biology and pathology. *Gynecol Oncol*. 2009 Apr; 113 (1): 143–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.032.

32. Naora H., Montell D.J. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. *Nat Rev Cancer*. 2005 May; 5 (5): 355–66. doi: 10.1038/nrc1611.

33. Ahmed N., Thompson E.W., Quinn M.A. Epithelial-mesenchymal interconversions in normal ovarian surface epithelium and ovarian carcinomas: an exception to the norm. *J Cell Physiol*. 2007; 213 (3): 581–8. doi: 10.1002/jcp.21240.

34. Stanojevic Z., Rancic G., Radic S., Potic-Zececic N., Dorđević B., Markovic M., Todorovska I. Pathogenesis of malignant ascites in ovarian cancer patients. *Arch Oncol* 2004; 12 (2): 115–8.

35. Shield K., Ackland M.L., Ahmed N., Rice G.E. Multicellular spheroids in ovarian cancer metastases: Biology and pathology. *Gynecol Oncol*. 2009 Apr; 113 (1): 143–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.032.

36. Ho C.M., Chang S.F., Hsiao C.C., Chien T.Y., Shih D.T. Isolation and characterization of stromal progenitor cells from ascites of patients with epithelial ovarian adenocarcinoma. *J Biomed Sci*. 2012 Feb 14; 19: 23. doi: 10.1186/1423-0127-19-23.

37. Ahmed N., Stenvers K.L. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research. *Front Oncol*. 2013 Sep 25; 3: 256. doi: 10.3389/fonc.2013.00256.

38. Wintzell M., Hijerpe E., Avall Lundqvist E., Shoshan M. Protein markers of cancer-associated fibroblasts and tumor-initiating cells reveal subpopulations in freshly isolated ovarian cancer ascites. *BMC Cancer*. 2012 Aug 18; 12: 359. doi: 10.1186/1471-2407-12-359.

39. Guo L., Guo N. Exosomes: potent regulators of tumor malignancy and potential bio-tools in clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Sep; 95 (3): 346–58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.002.

40. Halkia E., Chrelias G., Chrelias C., Esquivel J. Update on Ovarian Cancer Peritoneal Carcinomatosis Multimodal-Treatment Considerations. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Apr 5; 2018: 5284814. doi: 10.1155/2018/5284814.

41. Janagam C., Atla B. Study of ascitic fluid cytology in ovarian tumors. *Int J Res Med Sci*. 2017 Dec; 5 (12): 5227–31. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20175382.

42. Юнусова Н.В., Тамкович С.Н., Кондакова И.В. Экзосомы в различных биологических жидкостях: состав и функции. Молекулярная медицина. 2017; 15 (4): 14–22. [Yunusova N.V., Tamkovich S.N., Kondakova I.V. Exosomes from various biological fluids: pattern and function. *Molecular medicine*. 2017; 15 (4): 14–22. (in Russian)].

43. Yunusova N.V., Tamkovich S.N., Stakheeva M.N., Grigor'eva A.A., Somov A.K., Tugutova E.A., Kolomiets L.A., Molchanov S.V., Afanas'ev S.G., Kakurina G.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. The characterization of exosomes from biological fluids of patients with different types of cancer. *AIP Conference Proceedings* 1882; 2017: 020080. doi: 10.1063/1.5001659.

Поступила/Received 29.03.18
Принята в печать/Accepted 28.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виллерт Алиса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-код: 1975-0042. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3513-1888. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Иванова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ivanovaaa@oncology.tomsk.ru.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alisa B. Villert, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: avillert@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecological Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Natalia V. Yunusova, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Anna A. Ivanova, MD, PhD, Clinical Diagnostic Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ivanovaaa@oncology.tomsk.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.