

КАМЫШОВ С. В., ПУЛАТОВ Д. А., НИШАНОВ Д. А., ЮЛДАШЕВА Н. Ш.
 KAMYSHOV S. V., NISHANOV D. A., PULATOV D. A., YULDASHEVA N. SH.

Изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза у больных раком яичника, получивших сопроводительную иммунотерапию

Study of markers of apoptosis, proliferation, and angiogenesis in patients ovarian cancer treated with accompanying immunotherapy

Цитирование: Kamyshev S. V., Nishanov D. A., Pulatov D. A., Yuldasheva N. Sh. Study of markers of apoptosis, proliferation, and angiogenesis in patients ovarian cancer treated with accompanying immunotherapy. *Malignant Tumours* 2017; 1: 84–90

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–84–90

Резюме

Целью работы явилось изучение ряда молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных раком яичника (РЯ). Объектом исследования служили 30 больных РЯ с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУз с 2009 по 2011 гг. и получивших стандартное комбинированное лечение. У большей части больных РЯ (у 83,3, 86,7 и 80,0% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры HER-2/neu и EGFR обнаруживались у 20,0 и 30,0% пациенток соответственно. Показано, что наибольшей прогностической значимостью в отношении эффективности лечения больных РЯ обладают онкомаркеры p53, VEGF и Ki-67, а также уровень пролиферативной активности (ПА) опухоли. Наибольший эффект в увеличении 5-летней выживаемости пациенток оказывала схема сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с плазмаферезом. Положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF и Ki-67 у больных РЯ наряду с высокой ПА опухоли могут служить основанием для проведения данной категории пациенток сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ. В случае положительных значений всех рассмотренных молекулярно-биологических факторов, мы рекомендуем проведение сопроводительной ЭИФТ с плазмаферезом, что может существенно увеличить эффективность стандартных схем противоопухолевого лечения.

Abstract

The aim of the work was to study a number of molecular biological tumor markers as selection criteria methods of accompanying extracorporeal immunopharmacotherapy (EIFT) in patients with ovarian cancer (OC). The object of the study were 30 patients with OC with II–III clinical stages of the disease who were treated in gynecological cancer RORC MoH Uzbekistan office from 2009 to 2011 years and treated with standard combination therapy. Most of the patients with OC (83.3, 86.7 and 80.0%, respectively) were present molecular biological markers p53, VEGF and Ki-67. At the same time, the markers HER-2/neu and EGFR were found in 20.0% of patients and 30.0% respectively. It is shown that the greatest prognostic value regarding the efficacy of the treatment of patients with OC have tumor markers p53, VEGF and Ki-67, and the level of proliferative activity (PA) of the tumor. The greatest effect in increasing the 5-year survival of patients immunotherapy has provided the accompanying diagram including EIFT with plasmapheresis. Positive okomarkerov level of p53, VEGF and Ki-67 in patients with OC, along with high PA tumors can serve as a basis for this category of patients with immunotherapy accompanying EIFT. In the case of positive values of all the above molecular biological factors, we recommend carrying out the accompanying EIFT with plasmapheresis, which can significantly increase the effectiveness of standard anticancer treatment schemes.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак яичника (РЯ), экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ), молекулярно-биологические маркеры опухоли: p53, HER-2/neu, EGFR, Ki-67, VEGF, пролиферативная активность опухоли

KEY WORDS

cervical cancer (CC), extracorporeal immunopharmacotherapy (EIFT), molecular-biological tumor markers: p53, Her-2/neu, EGFR, Ki-67, VEGF, proliferative activity of tumor

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Камышов Сергей Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Нишанов Дониёр Анарбаевич – к.м.н., заведующий отделения патоморфологии, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

Пулатов Дониёр Анварович – д.м.н., профессор, научный руководитель I и II отделений химиотерапии, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

Юлдашева Наргиза Шавкатовна – д.м.н., научный руководитель отделения онкогинекологии, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

CONTACT INFORMATION

Kamishov Sergey Viktorovich MD, PhD, senior researcher, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Nishanov Doniyor Anarbaevich – MD, PhD, head of department of pathomorphology, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Pulatov Doniyor Anvarovich – MD, PhD, DSc, professor, scientific director of I and II departments of chemotherapy, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Yuldashev Nargiza Shavkatovna – MD, PhD, DSc, scientific director of Department of oncogynecology, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли яичника – одна из актуальных проблем в клинической онкологии. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 192 тыс новых случаев рака яичника (РЯ) и более 114 тыс женщин умирают от злокачественных опухолей яичника [1, 2].

Химиотерапия наряду с хирургической операцией является одним из основных компонентов лечения РЯ. Однако различные побочные эффекты лечения, связанные с её токсическим воздействием на организм больной, заставляют исследователей искать пути их снижения, в том числе с помощью методов иммунотерапии [3].

Прогноз больных РЯ зависит от ряда клинических, морфологических, иммунологических и молекулярно-биологических факторов. Ведущими клиническими факторами являются стадия заболевания и стратегия лечения больных. Наряду с этим прогноз заболевания сопряжен с особенностями биологических свойств опухоли. Расширение знаний о молекулярных маркерах и изучение их экспрессии

поможет прогнозировать течение заболевания. Большое внимание уделяется изучению степени амплификации генов и экспрессии соответствующих рецепторов и белков, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез. Характеризуя биологические особенности каждой конкретной опухоли, молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лекарственного лечения [4, 5, 6].

За последние годы достигнуты успехи в исследовании иммунологии и иммунотерапии рака, в том числе злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Однако до сих пор не выработаны критерии выбора иммунологических методов, а также недостаточно изучена их эффективность у больных РЯ [7, 8].

Белок p53, являясь продуктом гена-супрессора опухоли TP53, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза.

Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса p53 теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена p53 с образованием мутантного онкопротеина – mut-p53, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады p53 другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится Bcl-2. Увеличение экспрессии мутированного p53 в опухоли сопровождается его большей агрессивностью, поскольку уменьшается количество опухолевых клеток, подвергающихся апоптозу. При РЯ, по данным разных исследователей, мутантный p53 обнаруживается более чем у половины больных уже на ранних этапах заболевания [9].

Одним из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и индекса Ki-67. Антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, и в соответствии с этим отражает пролиферативный пул опухоли. Проллиферативный индекс Ki-67 рассматривается как независимый прогностический показатель возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, предсказательный фактор для определения чувствительности к химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ). Индекс Ki-67 позволяет оценить степень злокачественности опухоли и прогнозировать течение заболевания в совокупности с другими факторами. Показано, что высокий уровень индекса Ki-67 сопряжен с неблагоприятным прогнозом. В частности, при высоком уровне Ki-67 отмечается ухудшение показателей безрецидивной и общей выживаемости больных раком молочной железы, яичника, толстой кишки, мочевого пузыря, саркомах мягких тканей и др. При злокачественных опухолях яичника в большинстве случаев выявляется высокий уровень экспрессии Ki-67 [3]. В некоторых работах, посвященных РЯ, показано, что амплификация HER-2/neu, встречающаяся в 10–50%, указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания [10]. Однако существуют и противоположные данные, поэтому практическая значимость HER-2/neu-тестирования остается на сегодня дискуссионной [11, 12]. В последнее время выяснилось, что некоторые муцинозные карциномы яичника имеют амплификацию гена HER2/neu и гиперэкспрессию его белка [13, 14]. В недавно опубликованных результатах геномного анализа 50 образцов светлоклеточного рака яичника показано наличие амплификации HER2/neu в 14% случаев [15]. Получается, что при редкой частоте гиперэкспрессии HER2/neu и амплификации его гена в общей группе карцином яичника в подгруппе муцинозных и светлоклеточных карцином этот рецептор встречается значительно чаще.

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR является трансмембранным гликопротеином, локализующимся

на хромосоме 7p12. EGFR функционирует через димеризацию, активируя тирозинкиназу, участвуя в регуляции нормальной и неопластической клеточной пролиферации. Семейство рецепторов EGFR состоит из 4 членов: EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, ErB3/HER3 и ErB4/HER4. В нормальных физиологических условиях активация HER-рецепторов контролируется временной невысокой экспрессией их лигандов. При трансформации клеток наблюдается гиперэкспрессия этих белков и увеличение количества рецепторов на поверхности клеток. EGFR присутствует во многих нормальных тканях и выраженная экспрессия наблюдается в солидных опухолях. Согласно данным литературы, экспрессия EGFR наблюдается примерно в 40% злокачественных опухолей ЖКТ, легкого, яичников, матки [16, 17, 18].

Основным активатором ангиогенеза считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ответственный за пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также имеющий непосредственное отношение к инвазии и метастазированию опухоли. Накоплены данные, подтверждающие участие VEGF и эпидермального фактора роста (EGF) в построении сосудистого русла, росте и прогрессии злокачественных новообразований. Причем взаимодействие этих лигандов с трансмембранными тирозинкиназными рецепторами рассматривают как важнейший аутокринный путь промоции опухоли. При РЯ различные исследователи отмечают высокую экспрессию VEGF [19, 20].

Таким образом, определение индивидуального профиля онкомаркеров у больных РЯ может способствовать более точному представлению о развитии заболевания и прогнозу об эффективности проводимого лечения, а также необходимости проведения сопроводительной иммунотерапии.

ЦЕЛЬ

Целью работы является изучение ряда молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной иммунотерапии у больных РЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 30 больных РЯ с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУЗ с 2009 по 2011 гг. и получивших стандартное комбинированное лечение.

Всем больным РЯ выполнялась комбинированная терапия в неoadъювантном режиме, включающая ПХТ по схеме

Таблица 1.
Группы больных раком яичника, n=30

Методы иммунотерапии	Абс.	%
1. Контрольная (без иммунотерапии)	11	36,7
2. ЭИФТ	10	33,3
3. ЭИФТ + плазмаферез	9	30,0

цисплатин 75 мг/м² + циклофосфан 1000 мг/м² в течение 4 дней по 2–4 курсов 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной или циторедуктивной операции. В последующем проводили 6 курсов адъювантной ПХТ 6 курсов 1 раз в 3 недели.

В 1-й (контрольной) группе больных иммунотерапию не проводили (табл. 1).

Во 2-й группе больных РЯ проводили ЭИФТ путем эксфузии 200–250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубацией с иммуномодулятором тималином в суммарной дозе 30 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин с последующей реинфузией полученного конъюгата.

В 3-й группе пациенток применяли метод ЭИФТ, который являлся расширением возможностей плазмафереза. Осуществляли эксфузию 500–1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», затем проводили ее центрифугирование при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50–80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащего антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Затем полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с тималином в суммарной дозе 30 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин, с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных.

Возраст обследованных больных РЯ составил от 27 до 72 лет, средний возраст – 41,7±7,5 лет.

Стадирование заболевания проводилось согласно Международной клинической классификации TNM (7-е издание, 2006 г.).

Изучение данных анамнеза показало, что у большей части (у 43,8%) пациенток анамнез заболевания составил от 1 до 3 месяцев.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала первичной опухоли больных РЯ, полученные до начала исследования. Образцы опухолевой ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине с обычной стандартной проводкой и заливкой в парафин. Гистологиче-

ские препараты окрашивали обычными способами и проводили иммуногистохимические исследования.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему [DakoCytomation, Дания]. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением x10; x20; x40. Для маркера оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. В иммуногистохимической оценке экспрессии p53 использовали моноклональные мышиные антитела к p53 (клон DO-7), VEGF (клон VG1), Ki-67 (клон M1B-1), EGFR (клон E30) и кроличьи антитела к c-erbB-2 (клон pAb) (DakoCytomation, Дания).

В исследовании применяли следующие критерии оценки маркеров:

1. Опухоль считали отрицательной по p53, если в ткани опухоли отсутствовала ядерная реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%; и положительной по p53, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток.
2. Опухоль считали отрицательной по VEGF, EGFR и HER-2/неу, если в ткани опухоли отсутствовала цитоплазматическая реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%; и положительной, если было окрашено более 25% опухолевых клеток.
3. Для оценки пролиферативной активности (ПА) опухоли подсчитывали количество Ki-67-положительных опухолевых клеток, приходящихся на 200–300 опухолевых клеток. Индекс Ki-67 определяли по формуле: ПА = число Ki-67-положительных клеток × 100/общее количество клеток. При этом пролиферативная активность опухоли оценивалась как процент Ki-67 положительных клеток от общего количества опухолевых клеток. Высокая пролиферативная активность соответствовала индексу Ki-67 >40%, низкая пролиферативная активность опухоли соответствовала индексу Ki-67 <40%.

При статистической обработке результатов исследования рассчитывали значения средних величин с показателями их ошибок. Для сравнения достоверности различий между средними величинами использовали критерий Стьюдента. Данные считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При назначении методов экстракорпоральной иммунотерапии больным мы старались учитывать в наибольшем объеме результаты клинико-диагностических исследований.

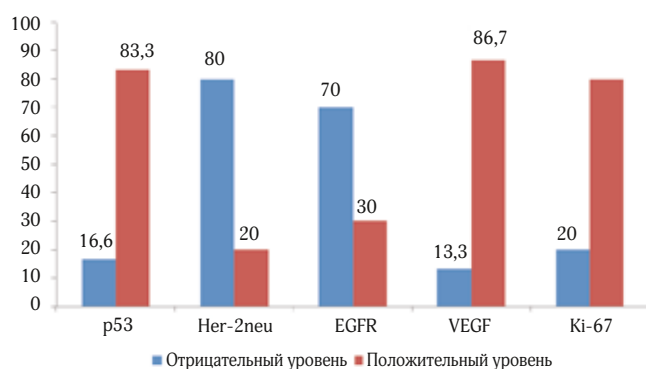


Рис. 1. Количество больных раком яичника с отрицательным и положительным уровнями изучаемых онкомаркеров

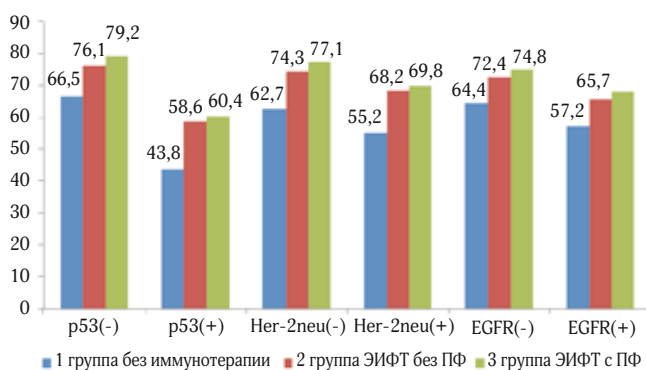


Рис. 2. 5-летняя выживаемость больных раком яичника в зависимости от вида иммунотерапии и экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли p53, Her-2/neu, EGFR

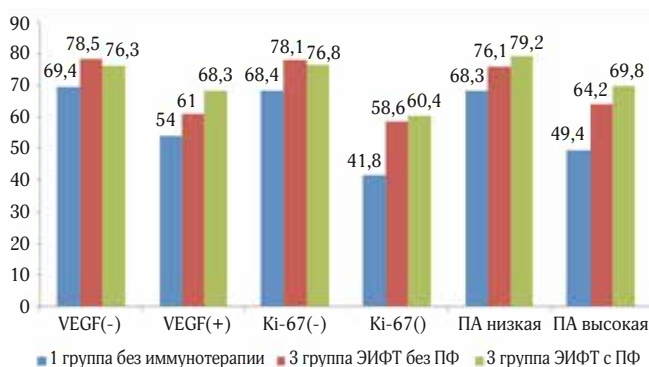


Рис. 3. 5-летняя выживаемость больных раком яичника в зависимости от вида иммунотерапии и экспрессии молекулярно-биологических маркеров VEGF, Ki-67, а также пролиферативной активности (ПА) опухоли

Наилучшие результаты после проведения иммунотерапевтических методов наблюдались в 3-й группе больных, что выразилось в улучшении общего анализа крови, умень-

шении лейкопении и лимфопении, а также нормализации показателей В-лимфоцитов, CD4+, CD8+ и NK. Менее выраженные результаты наблюдались во 2-й группе больных. Степень токсичности химиотерапии у больных РЯ устанавливали по шкале СТС-NCIC. В контрольной группе больных РЯ наиболее часто наблюдалась картина нейтропении и нейропатии на фоне угнетения миелопоэза. Выраженность таких побочных проявлений химиотерапии, как анемия, лейкопения, ухудшение аппетита, тошнота и аллопеция, у части больных составляла третью степень токсичности. Под влиянием ЭИФТ наблюдалось заметное уменьшение токсических эффектов химиотерапии.

Отрицательный уровень p53 был отмечен у 5 (16,6%) пациенток, положительный – у 25 (83,3%) (Рис. 1). Соответствующие показатели при изучении HER-2/neu обнаруживались у 24 (80,0%) и 6 (20,0%) пациенток, при изучении EGFR – у 21 (70,0%) и 9 (30,0%), VEGF – у 4 (13,3%) и 26 (86,7%) и при изучении Ki-67 – у 6 (20,0%) и 24 (80,0%) пациенток. Таким образом, у большей части больных РШМ уровень изучаемых онкомаркеров был положительным, за исключением HER-2/neu и EGFR, которые были отрицательными у 80,0 и 70,0% пациенток соответственно.

Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечались в группе больных, которым проводилась ЭИФТ с плазмаферезом. Так, в контрольной группе больных выживаемость с отрицательным уровнем p53 составила $62,6 \pm 6,8\%$, тогда как в группах с ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ эти показатели составили $74,1 \pm 6,7\%$ ($p > 0,05$) и $78,1 \pm 7,7\%$ ($p > 0,05$) соответственно (Рис. 2). При положительном значении данного онкомаркера 5-летняя выживаемость составила $43,8 \pm 5,8\%$ для контрольной группы без иммунотерапии и $58,6 \pm 6,7\%$ ($p < 0,05$) и $60,4 \pm 6,3\%$ ($p > 0,05$) для групп с применением методов иммунотерапии соответственно.

Показатели 5-летней выживаемости в контрольной группе больных при рассмотрении маркера HER-2/neu составили $62,7 \pm 4,6\%$ при отрицательном его уровне и $55,2 \pm 6,4\%$ – при его положительном значении (Рис. 2). Соответственно, в группах с иммунотерапией данный показатель составил $68,2 \pm 7,2\%$ ($p < 0,05$) и $74,3 \pm 6,7\%$ ($p < 0,05$) при отрицательном уровне и $69,8 \pm 6,5\%$ ($p > 0,05$) и $77,1 \pm 6,7\%$ ($p > 0,05$) – при его положительном значении.

При рассмотрении маркера EGFR было показано, что при его отрицательном значении в группе без иммунотерапии 5-летняя выживаемость составила $64,4 \pm 5,8\%$, а при положительном – $57,2 \pm 6,0\%$ (Рис. 2). В группе с ЭИФТ соответствующие показатели составили $72,4 \pm 6,9\%$ ($p > 0,05$) и $65,7 \pm 5,6\%$ ($p > 0,05$), а в группе с ЭИФТ+ПФ – $74,8 \pm 7,4\%$ ($p < 0,05$) и $68,0 \pm 6,8\%$ ($p > 0,05$).

При отрицательном значении уровня VEGF в контрольной группе 5-летняя выживаемость пациенток составила $69,4 \pm 5,8$ и при положительном – $54,0 \pm 6,0\%$ (Рис. 3).

В группах больных, в которых применялась сопроводительная иммунотерапия, соответствующие значения при отрицательном значении VEGF составили $78,5 \pm 6,8$ ($p > 0,05$) и $76,3 \pm 7,2\%$ ($p > 0,05$), при положительном уровне данного онкомаркера – $61,0 \pm 6,7$ ($p < 0,05$) и $68,3 \pm 7,3\%$ ($p < 0,05$).

Онкомаркер Ki-67 не обнаруживался в опухолях 6 больных, у которых в контрольной группе 5-летняя выживаемость составила $68,4 \pm 6,9\%$ (Рис. 3). При его положительном уровне в группе без иммунотерапии данный показатель составил $41,8 \pm 3,8\%$. В группах с проведением ЭИФИ и ЭИФТ+ПФ при отрицательном Ki-67 показатели выживаемости составили $78,1 \pm 6,5$ ($p > 0,05$) и $76,8 \pm 7,9\%$ ($p > 0,05$) соответственно, а при положительном – $58,6 \pm 6,3$ ($p < 0,05$) и $60,4 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$).

При низком уровне индекса ПА, который высчитывали по Ki-67, 5-летняя выживаемость в группе без иммунотерапии составила $68,3 \pm 7,7$, при высоком его уровне – $49,4 \pm 5,4\%$ (Рис.3). В группах с применением иммунотерапевтических методов 5-летняя выживаемость при низком индексе ПА составила $76,1 \pm 7,8$ ($p > 0,05$) и $79,2 \pm 8,0\%$ ($p > 0,05$), при высоком индексе – $64,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$) и $69,8 \pm 6,7\%$ ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые исследования позволили установить, что у большей части больных РЯ (у 83,3, 86,7 и 80,0% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры HER-2/neu и EGFR обнаруживались у 20,0 и 30,0% пациенток соответственно. При этом положительный уровень маркеров p53, VEGF и Ki-67 оказывал заметное негативное влияние на показатели 5-летней выживаемости больных РЯ, в случае же HER-2/neu и EGFR такое влияние было не столь выраженным, что указывает на их меньшую прогностическую значимость при данном заболевании.

При этом наибольший эффект в увеличении 5-летней выживаемости больных РЯ оказывала схема сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с плазмаферезом: такое влияние данного метода проявлялось как при положительных, так и при отрицательных уровнях рассмотренных онкомаркеров.

Таким образом, положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF и Ki-67 у больных РЯ наряду с высокой ПА опухоли, может служить основанием для проведения данной категории пациенток сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ. В случае положительных значений всех рассмотренных молекулярно-биологических факторов мы рекомендуем проведение сопроводительной ЭИФТ с плазмаферезом, что может существенно увеличить эффективность стандартных схем противоопухолевого лечения.

ВЫВОДЫ

1. У большей части больных раком яичника (у 83,3, 86,7 и 80,0% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры HER-2/neu и EGFR обнаруживались у 20,0 и 30,0% пациенток соответственно.
2. Наибольшей прогностической значимостью в отношении эффективности лечения больных раком яичника обладают молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67, а также уровень пролиферативной активности (ПА) опухоли.
3. При положительном уровне маркеров p53, VEGF, Ki-67, а также при высокой ПА опухоли, 5-летняя выживаемость больных в группе без сопроводительной иммунотерапии составила $43,8 \pm 5,8$, $54,0 \pm 6,0$, $41,8 \pm 3,8$ и $49,4 \pm 5,4\%$ соответственно, тогда как при отрицательном значении данных маркеров и низком уровне ПА, показатели выживаемости составили $62,6 \pm 6,8$, $69,4 \pm 5,8$, $68,4 \pm 6,9$ и $68,3 \pm 7,7\%$ соответственно.
4. Использование в схемах лечения рака яичника сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость от 6,1 до 18,8%, в зависимости от схемы иммунотерапии и уровня рассмотренных онкомаркеров.
5. Наибольшей эффективностью в увеличении 5-летней выживаемости больных раком яичника обладает схема сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с плазмаферезом: такое влияние данного метода проявлялось как при положительных, так и при отрицательных уровнях всех рассмотренных онкомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. de la Torre F. J., Garcia A., Gil-Moreno A., Planaguma J., Reventos J., Ramon y Cajal S., Xercavins J. Apoptosis in epithelial ovarian tumors Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immuno-histochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.–2007.– Vol. 130, N1.– P. 121–128.
2. Khouja M. H., Baekelandt M., Nesland J. M., Holm R. The clinical importance of Ki-67, p16, p14, and p57 expression in

- patients with advanced ovarian carcinoma // *Int. J. Gynecol. Pathol.*—2007.— Vol. 26, N4.— P. 418–425.
3. Schindlbeck C., Hantschmann P., Zerzer M., Jahns B., Rjosk D., Janni W., Rack B. et al. Prognostic impact of Ki67, p53, human epithelial growth factor receptor 2, topoisomerase IIalpha, epidermal growth factor receptor, and nrn23 expression of ovarian carcinomas and disseminated tumor cells in the bone marrow // *Int. J. Gynecil. Cancer.*—2007.— V.17.— N5.— P. 1047–1055.
 4. Имянитов Е. Н. Молекулярные нарушения в опухолях яичников. В кн.: Горбунова В. А. (ред.). Диагностика и лечение рака яичников.— М.: Медицинское информационное агентство, 2011.— С.15–28.
 Imyanitov Ye.N. Molekulyarnye narusheniya v opukholyakh yaichnikov [Molecular disorders in ovarian tumors]. In book: Gorbunova V. A. Diagnostika i lechenie raka yaichnikov [Diagnosis and treatment of ovarian cancer].— Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2011.— P. 15–28.
 5. Никогосян С. О., Кузнецов В. В. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения // *Врач.*—2010.— № 9.— С. 2–9.
 Nikogosyan S. O., Kuznetsov V. V. Rak yaichnikov: voprosy diagnostiki i sovremennyye metody lecheniya [Ovarian cancer: questions of diagnostics and modern methods of treatment] // *Vrach [Doctor]*.—2010.— N9.— P. 2–9.
 6. Kommoss S., Rochon J., Harter P., Heitz F., Grabowski J. P., Ewald-Riegler N., Haberstroh M. et al. Prognostic impact of extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer // *Ann. Surg. Oncol.*—2010.— V.17.— N1.— P. 279–286.
 7. Curtsinger J. M., Gerner M. Y., Lins D. C., Mescher M. F. Signal 3 Availability Limits the CD8 T Cell Response to a Solid Tumor // *Journal of Immunology.*—2007.— V. 178.— P. 6752–6760.
 8. Rosenberg S., Restifo N., Yang J., Morgan R., Dudley M. Adoptive cell transfer a clinical path to effective cancer immunotherapy // *Nature Reviews Cancer.*—2008.— N8.— P. 299–308.
 9. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // *Успехи биол. хим.*—2007.— Т. 47.— № 3.— С. 52.
 Chumakov P. M. Belok p53 i ego universalnye funktsii v mnogokletochnom organizme [The protein p53 and its universal function in a multicellular organism] // *Uspekhi biologicheskoi khimii [Advances of Biological Chemistry]*.—2007.— V.47.— N3.— P. 52.
 10. Sylvia M. T., Kumar S., Dasari P. The expression of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2-neu, p53 and Ki-67 in epithelial ovarian tumors and its correlation with clinicopathologic variables // *Pathology & Microbiology.*—2012.— V.55.— N1.— P. 33–37.
 11. Hoopmann M., Sachse K., Valter M. M., Becker M., Neumann R., Ortmann M., Göhring U. J. et al. Serological and immunohistochemical HER-2/neu statuses do not correlate and lack prognostic value for ovarian cancer patients // *Eur. J. Cancer.*—2010.— V.19.— P. 809–815.
 12. Le Page C., Huntsman D. G., Provencher D. M., Mes-Masson A. M. Predictive and Prognostic Protein Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Recommendation for Future Studies // *Cancer.*—2010.— N2.— P. 913–954.
 13. McAlpine J. N., Wiegand K. C., Vang R., Ronnett B. M., Adamiak A., Köbel M., Kalloger S. E. et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // *BMC Cancer.*—2009.— V.9.— P. 433.
 14. Han C. P., Hsu J. D., Yao C. C., Lee M. Y., Ruan A., Tyan Y. S., Yang S. F. et al. HER2 gene amplification in primary mucinous ovarian cancer: a potential therapeutic target // *Histopathology.*—2010.— V. 57.— N5.— P. 763–764.
 15. Tan D. S., Irvani M., McCluggage W. G., Lambros M. B., Milanezi F., Mackay A., Gourley C. et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas // *Clin. Cancer. Res.*—2011.— V.17.— N6.— P. 1521–1534.
 16. Шаназаров Н. А., Сабиров А. Х., Сироткина С. М. Роль эпидермального фактора роста и его рецептора в канцерогнезе: молекулярные механизмы их действия // *Российский биотерапевтический журнал.*—2009.— Т. 8.— № 4.— С. 85–90.
 Shanazarov N. A., Sabirov A. Kh., Sirotkina S. M. Rol epidermalnogo faktora rosta i ego retseptora v kantserogneze: molekulyarnye mekhanizmy ikh deystviya [The role of the epidermal growth factor and its receptor in kantserogneze: molecular mechanisms of action] // *Russian Journal of biotherapeutic.*—2009.— V.8.— N4.— P. 85–90.
 17. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signaling mechanisms and therapeutic opportunities // *Eur. J. Cancer.*—2001.— V.37.— N4.— P. 3–8.
 18. Song X., Shi B., Huang K., Zhang W. miR-133a inhibits cervical cancer growth by targeting EGFR // *Oncol. Rep.*—2015.— V. 34.— N3.— P. 1573–1580.
 19. Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.*—2003.— N9.— P.669–676.
 20. Ribatti D. History of research on tumor angiogenesis.— Netherlands, 2009.— 125 p.